

---

---

А.И.ГРИЦЮК, Е.Н.АМОСОВА, И.А.ГРИЦЮК

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

---

---

КИИВ  
«ЗДОРОВ'Я»  
1994

ББК 54.10  
Г 85

УДК 616—0051—08

Грицюк О. И., Амосова К. М., Грицюк І. О.  
Г 85 Практична гемостазіологія.— К.: Здоров'я, 1994.— 256 с.: ил.  
ISBN 5-311-00833-4

У книзі на основі сучасних наукових даних висвітлено основні питання фізіології та патології системи гемостазу і її окремих компонентів (судинного, плазмового, клітинного), значення порушень гемостазу, виникнення геморагій, тромбозів та ДВЗ-синдрому, методи лабораторного дослідження первинного та вторинного гемостазу, клінічна інтерпретація одержаних результатів, схеми обстеження хворих для виявлення геморагофілії, тромбофілії та ранніх ознак ДВЗ-синдрому. Описано зміни окремих ланок системи гемостазу у разі серцево-судинних та гематологічних захворювань.

Для терапевтів, кардіологів, реаніматологів, хірургів, гематологів, акушерів-гінекологів та ін.

Г 4017010000-002  
209-94 Інформ. лист

ББК 54.10

## ВИРОБНИЧЕ ВИДАННЯ

Грицюк Олександр Йосипович  
Амосова Катерина Миколаївна  
Грицюк Ірина Олександрівна

## ПРАКТИЧНА ГЕМОСТАЗИОЛОГІЯ

(Російською мовою)

Редактор Т. С. Кононова  
Художник М. С. Моложавий  
Художній редактор М. П. Черненко  
Технічний редактор Ж. М. Головка  
Коректори Н. М. Бречак, І. Л. Златоус

Здано до складання 01.07.93. Підп. до друку 27.01.94. Формат 60×84/16.  
Папір друк. № 1. Гаря. літ. Друк вис. Ум. друк. арк. 14,88. Ум. фарб.-  
відб. 14,88. Обл.-вид. арк. 17,76. Зім. 3—224.

Видавництво «Здоров'я», 252601, МСП, Київ-1, вул. Чкалова, 65.

Орендне підприємство «Київська книжкова фабрика»  
252054, м. Київ-54, вул. Воронського, 24.

© О. И. Грицюк,  
К. М. Амосова,  
І. О. Грицюк,  
1994

ISBN 5-311-00833-4

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
<b>ГЛАВА I. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В ФИЗИОЛОГИИ ОРГАНИЗМА</b> Грицюк А. И.	5
Система свертывания крови	5
Антикоагулянты	10
Фибринолитическая система крови	13
Тромбоцитарные факторы свертывания крови и фибринолиза	19
Эритроцитарные факторы свертывания крови и фибринолиза	26
Лейкоцитарные факторы свертывания крови и фибринолиза	31
Факторы свертывания крови и фибринолиза сосудистой стенки и тканей	36
Физиологические механизмы сохранения крови в жидком состоянии	39
Физиологические механизмы гемостаза	45
Регуляция процесса свертывания крови и фибринолиза	49
<b>ГЛАВА II. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В ПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА</b> Грицюк А. И., Грицюк И. А.	51
Система гемостаза, внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование	51
Система гемостаза и предтромботическое состояние	66
Система гемостаза и геморрагические осложнения	73
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	82
<b>ГЛАВА III. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА.</b> А. И. Грицюк	94
Методы исследования первичного гемостаза	94
Методы исследования вторичного гемостаза	114
Комплексные и интегрированные показатели изучения системы гемостаза	119
Лабораторно-диагностический поиск при гемостазиопатиях	131
<b>ГЛАВА IV. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСНОВНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.</b> А. И. Грицюк, Е. Н. Амосова	136
Ревматизм	137
Эндокардиты, миокардиты, кардиомиопатии	147
Нейроциркуляторная дистония и гипертоническая болезнь	151
Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца	160
Системные заболевания соединительной ткани	222
Тромбоземболические и геморрагические осложнения в кардиологической и ревматологической клинике	244
Список литературы	254

## СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В ФИЗИОЛОГИИ ОРГАНИЗМА

Гемостазиология (наука о гемостазе) и ее раздел коагулология (наука о свертывании крови) в настоящее время выделились в отдельную ветвь медицинских знаний, без которых не может обходиться врач любой специальности. Это связано, с одной стороны, с физиологической ролью системы гемостаза, нормальное функционирование которой обеспечивает жидкое состояние крови, т. е. нормальную гемоциркуляцию, а при нарушении целостности сосуда приводит к остановке кровотечения. С другой стороны, изменения в системе гемостаза играют большую роль в патологии, в частности, в возникновении геморрагических и тромболитических осложнений, которые встречаются при многих заболеваниях терапевтического и хирургического профиля. Геморрагические осложнения часто возникают при гематологических, гастроэнтерологических, пульмонологических, ревматологических, хирургических, акушерско-гинекологических, фтизиатрических и других заболеваниях; тромботические осложнения — при кардиологических, ревматологических, пульмонологических, хирургических, акушерско-гинекологических, онкологических и других заболеваниях. Наконец, ДВС-синдром, в патогенезе которого основную роль играют нарушения в системе гемостаза, наблюдается при очень многих заболеваниях различного профиля.

В настоящее время любой врач должен разбираться в физиологии и патологии системы гемостаза, методах исследования различных ее компонентов, интерпретации результатов, полученных при помощи лабораторных тестов, характере изменений их при различных заболеваниях, чтобы успешно проводить заместительную, антикоагулянтную и тромболитическую терапию.

В книге суммированы данные современной литературы, многолетних собственных исследований и клинических наблюдений по физиологии и патологии системы гемостаза. Описаны компоненты системы гемостаза, функционирование ее по поддержанию жидкого состояния крови и выполнению физиологической защитной роли — остановке кровотечения при повреждении сосудистой стенки. Рассмотрены механизмы, лежащие в основе патологического внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, возникновения геморрагического синдрома и тромбогеморрагических осложнений.

В книге освещены основные вопросы практической гемостазиологии с позиций клинициста, прежде всего терапевта, кардиолога и ревматолога.

Система гемостаза — это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и, вместе с тем, поддерживающих кровь в жидком состоянии преимущественно внутри сосудов. Система гемостаза обособлена, подобно другим жизненно важным системам организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и др.), находится с ними в тесной взаимосвязи и взаимовлиянии, однако она зависит главным образом от функций паренхиматозных и ретикулярных стволовых клеток костного мозга и печени (Е. П. Иванов, 1983).

Компоненты системы гемостаза: система свертывания крови с прокоагулянтным (плазменные факторы свертывания крови) и антикоагулянтным (физиологические антикоагулянты) звеньями, фибринолитическая система крови с проферментами, ферментами и их ингибиторами, клеточные факторы свертывания крови и фибринолиза форменных элементов крови (тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов), факторы свертывания крови и фибринолиза сосудистой стенки и тканей. Порядок перечисления компонентов системы гемостаза отражает не столько их функциональное значение в физиологии и патологии организма, сколько степень накопленных к настоящему времени знаний о них.

### СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Плазменные факторы свертывания крови — это прокоагулянты, активация и взаимодействие которых приводят к образованию сгустка фибрина. Ниже приведены основные факторы свертывания крови и их синонимы по международной номенклатуре и основные их свойства в соответствии с данными литературы и специальных исследований (Б. А. Кудряшов, 1960, 1975; М. С. Мачабели, 1961, 1970; В. П. Балуда с соавт., 1972, 1980; А. А. Маркосян, 1966; А. И. Грицюк, 1973; Б. И. Кузник с соавт., 1974, 1989; Г. Х. Довгялло и В. Л. Крыжановский, 1974; Г. В. Андреев, 1979; З. С. Баркаган, 1980, 1988; Т. М. Каучишевская, 1982; Е. П. Иванов, 1983; Г. Н. Дранник с соавт., 1987; О. В. Коркушко, А. Н. Коваленко, 1988; К. Н. Веремеенко с соавт., 1988).

- Фактор I — фибриноген.
- Фактор II — протромбин.
- Фактор III — тканевый тромбопластин.
- Фактор IV — ионы кальция.
- Фактор V — проакцелерин, АС-глобулин, лабильный фактор.
- Фактор VI — акцелерин. Исключен из номенклатуры.
- Фактор VII — проконвертин, стабильный фактор, сывороточный ускоритель превращения протромбина.
- Фактор VIII — антигемофильный глобулин (АНС), антигемофильный фактор А.
- Фактор IX — Кристмас-фактор, плазменный тромбопластиновый компонент (РТС), антигемофильный фактор В.
- Фактор X — Стюарт—Прауэр-фактор.
- Фактор XI — плазменный предшественник тромбопластина (РТА), антигемофильный фактор С.
- Фактор XII — фактор Хагемана, фактор контакта.
- Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, плазменная транслугаминаза.

Дополнительные факторы:

- Фактор Виллебранда VIII—ФВ.
- Фактор Флетчера — прекалликреин.
- Фактор Фитцджеральда — кининоген.

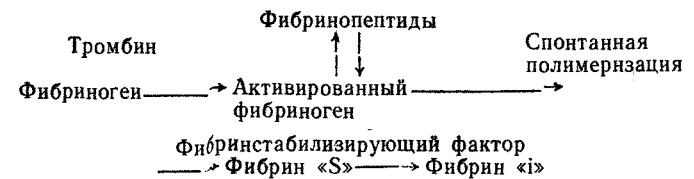
Фактор I — фибриноген. Под влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин. Синтезируется в печени и в клетках ретикулоэндотелиальной системы (в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и т. д.). В легких под действием особого фермента — фибриногеназы или фибринодеструктазы — происходит разрушение фибриногена. Содержание фибриногена в плазме — 2—4 г/л, период полураспада — 72—120 ч.

Биологическим свойством фибриногена является его способность свертываться под воздействием специфического фермента — тромбина. Продукт этой реакции фибрин образует сетчатую основу тромба, закупоривающего поврежденный сосуд.

Фибриноген превращается в фибрин в несколько этапов. Первый этап — ферментативно-протеолитический, в течение которого под влиянием каталитически действующего на пептидные связи тромбина от молекулы фибриногена отщепляются фибринопептиды А и В, образуется так называемый жидкий фибрин. Второй этап — полимеризационный. Оставшаяся после отщепления фибринопептидов молекула фибриногена фибрин-мономер приобретает способность соединяться с себе подобными и образовывать фибрин-полимер, который представляет собой гель, или сгусток. Этот сгусток, однако, рыхлый и не обеспечивает хорошего гемостаза. Он

образован нестабилизированным фибрином, который легко растворяется в 5 М растворе мочевины (растворимым фибрином Soluble — фибрином «S»). Под влиянием фибринстабилизирующего фактора фибрин «S» переходит в фибрин «i» (нерастворимый в растворе мочевины фибрин), который дает плотный, обеспечивающий хороший гемостаз сгусток.

Таким образом, процесс фибринообразования довольно сложен. Его можно представить в виде следующей схемы:



Фактор II — протромбин. В естественных условиях при свертывании крови под действием тромбопластина и кальция, а также при участии факторов V и Ха\* (активированного фактора X), объединяемых общим термином «протромбиназа», протромбин превращается в тромбин.

Протромбин синтезируется в печени при участии витамина К. Уровень протромбина, или его функциональная полноценность, снижается при эндо- или экзогенной недостаточности витамина К, когда образуется неполноценный протромбин. Скорость свертывания крови нарушается лишь при концентрации протромбина ниже 40 %.

В организме все время идет процесс тромбиногенеза. При этом образуется небольшое, но достаточное для медленного и непрерывного свертывания крови количество тромбина. Кровь не свертывается, а если и свертывается, то отложения фибрина, благодаря действию противосвертывающих и фибринолитических агентов, быстро лизируются.

Процесс превращения протромбина в тромбин довольно сложен, так как во время реакции образуется ряд дериватов протромбина, аутопротромбинов и, наконец, различных типов тромбина (тромбина С, тромбина Е), которые обладают прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью. Образующийся тромбин С — основной продукт реакции — способствует свертыванию фибриногена.

Содержание протромбина в плазме — 0,07 г/л, период полураспада — 48—96 ч.

Фактор III — тканевый тромбопластин — термостабильный липопротеин, при взаимодействии с плазменными факторами (VII,

\* Здесь и далее «а» с наименованием фактора — активированный фактор.

IV) способен активировать фактор X, участвует во внешнем пути формирования протромбиназы — комплекса факторов, превращающих протромбин в тромбин.

Тканевый тромбопластин имеется в различных органах — в легких, мозге, почках, сердце, печени, скелетных мышцах. В тканях содержится не в активном состоянии, а в виде предшественника — протромбопластина. Активируется он только при контакте специфических липопротеинов тканевого сока с плазменными белками, в результате чего образуется протромбиназа.

Фактор IV — ионы кальция — участвует во всех 3 фазах процесса свертывания крови: в активации протромбиназы (I фаза), превращении протромбина в тромбин (II фаза) и фибриногена в фибрин (III фаза). В норме содержание фактора IV в плазме составляет 0,09—0,1 г/л. В процессе свертывания он не расходуется, поэтому его можно обнаружить в сыворотке крови. Кальций способен связывать гепарин, благодаря чему свертывание крови ускоряется. При отсутствии кальция нарушаются агрегация тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка. Ионы кальция ингибируют фибринолиз.

Фактор V — проакцелерин, плазменный АС-глобулин, или лабильный фактор, — необходим для образования внутренней (кровяной) протромбиназы (активирует фактор X) и для превращения протромбина в тромбин, когда включается в комплекс фактор Ха + Ca<sup>2+</sup>-фосфолипид. Образуется в печени, но, в отличие от других печеночных факторов протромбинового комплекса (II, VII и X), не зависит от витамина K. Легко разрушается.

Содержание фактора V в плазме — 12—17 ед/мл, период полураспада — 15—18 ч.

Фактор VI — акцелерин, или сывороточный АС-глобулин, — активная форма фактора V. Исключен из номенклатуры факторов свертывания, признается лишь неактивная форма фермента — профермент — фактор V, проакцелерин, который при появлении следов тромбина переходит в активную форму.

Фактор VII — проконвертин — конвертин. Проконвертин — неактивная, конвертин — активная форма фактора — играет основную роль в образовании тканевой протромбиназы и в превращении протромбина в тромбин. Синтезируется в печени при участии витамина K. Долго остается в стабилизированной крови, активируется смачиваемой поверхностью. Содержание фактора VII в плазме — 0,05 г/л, период полураспада — 4—6 ч.

Фактор VIII — антигемофильный глобулин А — в крови циркулирует в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIIIк (коагулирующая единица), VIII—АГ (основной антигенный маркер) и VIII—ФВ (фактор Виллебранда, связанный с VIII—АГ). Считается, что VIII—ФВ регулирует синтез коагулянтной части антигемофильного глобулина (VIIIк). По данным В. П. Балуды с со-

авторами (1980), резко усиливает влияние фактора IXа (активированного фактора IX) на фактор X. Вырабатывается в печени, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках. Содержание фактора VIII в плазме — 0,03—0,05 г/л, период полураспада — 7—8 ч.

Фактор IX — Кристмас-фактор — антигемофильный глобулин В, выполняет те же функции, что и фактор VIII. Образуется в печени, K-витаминозависим, термостабилен, длительно сохраняется в плазме и сыворотке крови. Период полураспада — 7—8 ч.

Фактор X — Стюарт—Прауэр-фактор — участвует в образовании протромбиназы. В современной схеме свертывания крови активный фактор X—Ха является центральным фактором протромбиназы, превращающей протромбин в тромбин. В активную форму фактор X (Ха) превращается под действием факторов VII в III (внешний, тканевый, путь образования протромбиназы) или фактора IXа вместе с VIIа и фосфолипидом при участии ионов кальция (внутренний, кровяной, путь образования протромбиназы). Для обеспечения гемостаза достаточно 10 % фактора X.

Вырабатывается в печени в неактивном состоянии, активируется трипсином и ферментом из яда гадюки, фактор X трансформируется в фактор Ха (активный фактор X) под действием солевых растворов с высокой ионной силой. K-витаминозависим, относительно стабилен, период полураспада — 30—70 ч.

Фактор XI — плазменный предшественник тромбопластина. Активная форма этого фактора (XIа) образуется при участии факторов XIIа, Флетчера и Фитцджеральда. Форма XIа активирует фактор IX, который превращается в фактор IXа.

Место синтеза не установлено, термолабилен. Содержание фактора XI в плазме — 0,50—1,85 г/л, период полураспада — 30—70 ч.

Фактор XII — фактор контакта, Хагемана фактор — вырабатывается в неактивном состоянии. Место синтеза не установлено. Активируется при соприкосновении с поверхностью кварца, стекла, каолина, целита, асбеста, карбоната бария; а в организме — при контакте с кожей, волокнами коллагена, хондроитинсерной кислотой, мицеллами насыщенных жирных кислот. Активаторам фактора XII являются также фактор Флетчера, калликреин, фактор XIа, плазмин. Инициатор внутрисосудистой коагуляции. Фактор XIIа активирует также прекаликреины плазмы в ферменты калликреина, освобождающие кинины. Активный фактор XII является активатором фибринолиза. Наиболее важным активатором фактора Хагемана в жидкой среде является фактор Флетчера. В крови имеется ингибитор активного фактора Хагемана. Период полураспада — 50—70 ч.

Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор — фактор свертывания крови, участвующий в формировании плотного сгустка. Оказывает влияние также на адгезивность и агрегацию кровяных

пластинок (повышает при увеличении содержания и снижает при его уменьшении).

Определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. В активную форму превращается под влиянием тромбина. В плазме содержится 0,019 г/л, период полураспада 72 ч.

Фактор Виллебранда — антигеморрагический сосудистый фактор, регулирующий образование фактора VIII в тканях ретикуло-эндотелиальной системы (Ю. И. Лорие, 1974).

Синтезируется эндотелием сосудов, содержится в плазме и в тромбоцитах, играет важную роль в стимуляции гемостатической функции тромбоцитов и их взаимодействии с сосудистой стенкой. Вместе с тем, фактор Виллебранда тесно связан с фактором VIII, образуя с ним либо единую макромолекулу, либо сложный белковый комплекс, в котором выполняет следующие функции: 1) осуществляет микроциркуляторный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз; 2) значительно активизирует коагуляционные свойства фактора VIII; 3) связан с основным антигенным маркером фактора VIII (З. С. Баркаган с соавт., 1975; В. П. Балуда с соавт., 1984; M. Weiss, 1975, и др.).

Фактор Флетчера — плазменный прекалликреин, участвующий в реакциях свертывания крови в контактной фазе, активизирует также факторы VII и IX, связывая внутреннюю и внешнюю системы активации фактора X.

Фактор Фитцджеральда — плазменный кининоген, который активизируется калликреином (в том числе образующимся из фактора Флетчера под влиянием фактора XIIa) и участвует в активации фактора XI, ускоряя действие на последний фактора XIIa.

#### АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Жидкое состояние крови и регуляция скорости взаимодействия в различные фазы гемокоагуляции определяются системой антикоагулянтов (В. А. Кудряшов, 1975; В. П. Балуда с соавт., 1980; Е. П. Иванов, 1983, и др.).

Все естественные антикоагулянты можно разделить на первичные, самостоятельно синтезируемые в организме, и вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, фибринолиза и активации других протеолитических систем (З. С. Баркаган, К. М. Бишевский, 1978; В. П. Балуда с соавт., 1980).

Первичные естественные антикоагулянты. К этой группе относятся антитромбин III и его кофактор гепарин, на долю которых приходится 75—90 % физиологической антикоагулянтной активности, протеины С и S, а также антитромбин III;  $\alpha_2$ -макроглобулин,

на долю которого приходится 10—25 % антикоагулянтной активности дефибринированной плазмы (З. С. Баркаган, 1980, 1988; Н. Trobische, T. Wüst, 1985, и др.).

Антитромбин III является  $\gamma$ -глобулином, медленно инактивирует тромбин, но не инактивирует другие коагулянты, синтезируется в печени, выполняет роль основного плазменного кофактора гепарина, под влиянием которого трансформируется в антикоагулянт немедленного действия. Инактивирует не только тромбин, но и другие активированные факторы свертывания крови — XIIa, XIa, Xa, IXa, калликреин и плазмин. На неактивированные факторы свертывания крови антитромбин III, как и другие предсуществующие физиологические антикоагулянты, действия не оказывает.

Активированные же факторы он блокирует в эквимолярном соотношении. Ингибирование прекалликреина, калликреина и фактора VII происходит только в присутствии гепарина.

Для эффективного действия гепарина в крови должно быть не менее 50 % антитромбина III.

Гепарин — сульфатированный полисахарид, синтезируется в тучных клетках, в большом количестве содержится в печени и легких. Является кофактором антитромбина III: превращает последний в антикоагулянт немедленного действия. С фибриногеном, фактором XIII, пламиногеном, плазмином, антиплазмином, адреналином, тироксином, серотонном образует комплексы, обладающие антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами (Б. А. Кудряшов, 1975). В малых концентрациях ингибирует реакцию между плазменными факторами IXa, VIII и фактором 3 тромбоцитов, аутокаталитическую активацию тромбина и действие плазменного фактора Xa. В высоких концентрациях ингибирует процесс свертывания крови во всех фазах (тромбопластино-, тромбино- и фибринообразования). Тормозит некоторые функции тромбоцитов, включая освобождение серотонина (Е. П. Иванов, 1989; А. И. Грицюк, 1981, и др.).

Протеин С — К-витаминозависимый профермент, синтезируемый гепатоцитами, активируемый тромбином, фактором Xa, трипсином и ядом гадюки Рассела. Расщепляет и инактивирует основные ферментные факторы VIII и V. Активируется в комплексе протеина с фосфолипидом и кальцием. Процесс катализируется образующимся в эндотелии белком — тромбомодулином и недавно открытым еще одним К-витаминозависимым гепатогенным фактором — протеином S. Последний резко ослабляет способность тромбина активировать факторы VIII и V, усиливает активирующее действие его на протеин С.

Альфа<sub>2</sub>-макроглобулин — гликопротеид, медленно ингибирует тромбин, калликреин, плазмин и трипсин. Обладает способностью связывать активированные компоненты свертывания крови и фибринолиза, выключать их из взаимодействия с другими факторами.

З. С. Баркаган и К. М. Бишевский (1978), Е. П. Иванов (1983) к первичным антикоагулянтам относят также контактный ингибитор (специфический ингибитор фактора XIa); антитромбопластины (ингибиторы комплекса фактор III — фактор VIIa); ингибитор комплемента — I (ингибирует факторы XIa, XIIa, калликреин); альфа<sub>1</sub>-антитрипсин (инактивирует факторы XIa, IIa и плазмин); липидный ингибитор, или антикефалин (конкурентно ингибирует фактор 3 тромбоцитов, эритроцитин, кефалин, нарушает внутренний и внешний механизмы протромбинообразования).

Вторичные естественные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови, фибринолиза и других видов протеолиза. В эту группу входят прежде всего «отработанные» факторы свертывания крови и их фрагменты. Так, мощным антикоагулянтом является фибрин, обозначаемый как антитромбин I. Он адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина.

Кроме него, ко вторичным естественным антикоагулянтам З. С. Баркаган и К. М. Бишевский (1978), Е. П. Иванов (1983) относят антитромбин IX — продукт расщепления протромбина тромбином (нарушает активацию протромбина и протромбиназы); ауто-II-антикоагулянт — продукт расщепления тромбином К-витаминозависимого протенина С (конкурентный ингибитор фактора Ха; блокируя антиплазмины, повышает фибринолиз, является кофактором адреналин-агрегации тромбоцитов); антитромбопластины — отработанные продукты активации факторов VII или X, ингибирующие действие тканевого тромбопластина или его комплекса с фактором VII; метафактор Va — AC-глобулин, который после участия в коагуляции приобретает свойства антифактора Ха; метафактор XIa — белок, который после активации во взаимодействии с фактором XIIa начинает ингибировать последний; фибринопептиды — продукты протеолиза фибриногена тромбином, обладающие анти-IIa-свойствами; ПДФ — продукты деградации фибриногена-фибрина, ранее обозначаемые как антитромбин VI, — продукты расщепления фибриногена-фибрина плазмином (нарушают полимеризацию фибрин-мономеров, блокируют фибриноген, ингибируют фактор XIa, фибринолиз и агрегацию тромбоцитов, оказывают слабое анти-IIa-действие).

Помимо приведенных физиологических (естественных, регулярных) антикоагулянтов при определенных видах патологии в плазме могут накапливаться очень мощные иммунные ингибиторы свертывания крови, являющиеся специфическими антителами против того или иного фактора. Такие антитела могут вырабатываться против любых факторов свертывания крови, но чаще всего в клинике встречаются ингибиторы факторов VIII и IX (В. П. Балуда с соавт., 1980). В нашей лаборатории (В. Н. Федорич, 1988) обнаруживали IgA-, IgG-, IgM-антитела к тромбопластину (фактору III), тромбину, гепарину, плазмину.

Наконец, при ряде аутоиммунных процессов и парапротеинемиях в крови могут накапливаться патологические белки, обладающие либо антитромбиновым действием (антитромбин V), либо ингибирующим влиянием на факторы Ха, II или V.

## ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Ферментная система, обеспечивающая лизис фибрина в кровяном русле, получила название фибринолитической, или плазминовой, системы (Г. В. Андреевко, 1967, 1979; А. И. Грицюк, 1969, 1973; Т. М. Қалишевская, 1982; P. J. Gaffney, 1982; R. W. Colman, 1988, и др.).

**Компоненты фибринолитической системы.** Плазминоген — неактивный предшественник фермента плазмина (фибринолизина). При прямой или непрямой активации превращается в активную форму — плазмин. Является нормальной составной частью плазмы и находится в ней в значительном количестве. В высокой концентрации содержится также в сыворотке крови. Обнаружен и в других жидкостях организма (сперме, фолликулах яичниковых, везикулярных), в различных тканях, особенно в соединительной. Распределение плазминогена в тканях такое же, как и тканевых киназ — его активаторов.

Плазмин — протеолитический фермент, специфически действующий в нейтральной среде на фибрин и фибриноген и способный также гидролизировать некоторые другие протенины: проакцелерии, антигемофильный глобулин, некоторые компоненты комплемента, АКТГ, гормон роста, глюкагон, казеин, желатину, β-лактоглобулин и др. Наибольшее сродство выражено у плазмина к фибрину. Образуется из плазминогена через активацию последнего. По механизму протеолитического действия наиболее близок к трипсину. При образовании сгустка плазмин полностью или частично адсорбируется им и защищается от действия ингибиторов.

В крови плазмин находится в незначительных количествах и действия на фибриноген не оказывает из-за присутствия ингибиторов.

Активаторы плазминогена с точки зрения их физиологического и патофизиологического значения могут быть естественного и бактериального происхождения. К естественным (физиологическим) активаторам относятся тканевые активаторы (тканевые киназы, или фибринокиназы, лизокиназы, или фибринолизокиназы, сосудистый активатор), активаторы форменных элементов крови, активатор плазмы (плазменная киназа) и других биологических жидкостей, активатор мочи (урокиназа), фактор Хагемана и система кининов, биликиназа, трипсин и плазмин; к активаторам бактериального происхождения — стрептокиназа и стафилокиназа.

Тканевые активаторы, или фибринокиназы, содержатся во всех тканях организма (больше всего в легких и мозговой ткани, меньше всего, вплоть до почти полного отсутствия, — в печени и селезенке). Фибринокиназы являются прямыми активаторами плазминогена, однако в тканях обнаружен еще один активатор плазминогена — лизокиназа, или фибринолизкиназа. Она отличается от тканевого активатора (фибринокиназы) тем, что для ее активности необходимо присутствие сывороточного проактиватора, вместе с которым она образует активатор. Таким образом, лизокиназа — тканевый активатор непрямого действия.

Наконец, J. F. Mustard с соавторами (1975) выделили сосудистый активатор, отличающийся от приведенных выше тканевых активаторов (фибринокиназ и лизокиназ). Ферментная активность этого агента высокоспецифична, так как он оказывает действие в самых небольших концентрациях только на фибрин и не способен расщеплять фибриноген и фибрин-мономер даже при самых высоких концентрациях. Предполагается, что сосудистый активатор связан с особым антиактиватором плазмы. Комплекс активатор — ингибитор диссоциирует на поверхности фибрина или осажденного фибриногена, освобождая активатор.

Активаторы плазминогена обнаружены в форменных элементах крови. Изолирован активатор из эритроцитов (эритрокиназа), который активировал плазминоген подобно урокиназе, активатору из лейкоцитов (Г. В. Андреев, 1979; P. J. Gaffney, 1982). Эти активаторы могут быть важным источником повышения фибринолитической активности циркулирующей крови.

При активации проактиватора плазминогена, имеющегося в кровотоке, образуется плазменный активатор. В норме с ним связана слабая активность фибринолиза.

Активатор плазминогена обнаружен также в моче (с этим связано и его название — урокиназа), однако, как оказалось позже, урокиназа содержится не только в моче, но и в крови, причем величина ее экскреции с мочой, очевидно, отражает колебание концентрации в крови. Происходит синтез урокиназы в эндотелии сосудов почки или урокиназа фильтруется в мочу почками из крови, до конца не выяснено. Экспериментальные данные показывают, что почка образует два вида активатора плазминогена: один из них поступает в кровь, другой (урокиназа) — выделяется с мочой (Г. В. Андреев, 1979).

Физиологическим активатором фибринолиза является активированный фактор Хагемана, или XIIa плазменный фактор свертывания крови.

Фактор XII является важным компонентом кининовой системы организма, регулирующей местный кровоток. Из компонентов кининовой системы с фибринолизом непосредственно связаны калликреины и прекалликреины; контакт плазмы с инородной поверхно-

стью через фактор XII, активированный свертывание крови, одновременно вызывает активацию и фибринолиза. При этом в процессе активации фактора XII особый проактиватор плазминогена плазмы, идентичный прекалликреину (фактору Флетчера), переводится в активатор плазминогена, который активирует плазминоген в плазмин.

Далее оказалось, что под воздействием протеолитических ферментов на фактор XII образуются преальбуминовые фрагменты. Они как прокоагулянты менее активны, чем активированный фактор XII, но обладают двумя другими видами активности: возбуждают фибринолиз и образование кининов. Фрагменты фактора XII превращают проактиватор в активатор плазминогена. Прямую активацию плазминогена вызывает калликреин. Однако в норме в крови человека свободного калликреина нет: он находится в неактивном состоянии или в комплексе с ингибиторами, поэтому активация плазминогена калликреином возможна лишь в случае значительного повышения активности кининовой системы.

Взаимодействие системы свертывания крови, фибринолиза и кининов при активации фактором Хагемана схематично представлено на рис. 1.

Из желчи выделен активатор плазминогена — билокиназа, отличающаяся от урокиназы иммунологическими свойствами, способом действия на субстрат и отношением к ингибитору. Из молока выделены активатор и проактиватор плазминогена.

К естественным активаторам плазминогена относятся также трипсин и плазмин. Трипсин активирует плазминоген путем протеолитического расщепления молекулы. Трипсин способен также вызывать расщепление молекулы фибрина и фибриногена. Возникают сомнения, следует ли относить трипсин в физиологических условиях к активаторам плазминогена и к ферментам, лизирующим фибрин. Химотрипсин катализирует превращение плазминогена в плазмин.

Аутокаталитическим активатором плазминогена является также плазмин. Спонтанная активация плазминогена, связанная с плазмином, в общем низка и незначительна.

К нефизиологическим активаторам фибринолиза относятся стрептокиназа и стафилокиназа. На них следует остановиться, так как человек в течение жизни часто болеет явными или скрытыми стрептококковыми и стафилококковыми заболеваниями, т. е. возможно попадание в кровь стрептокиназы и стафилокиназы.

Стрептокиназа — мощный специфический активатор фибринолиза. Продуцируется она гемолитическим стрептококком групп А, С.

Стрептокиназа является непрямым активатором плазминогена. Она действует на проактиватор плазминогена, переводит его в активатор, который активирует плазминоген в плазмин.



Фазы свертывания

Содержание фазы

Длительность фазы

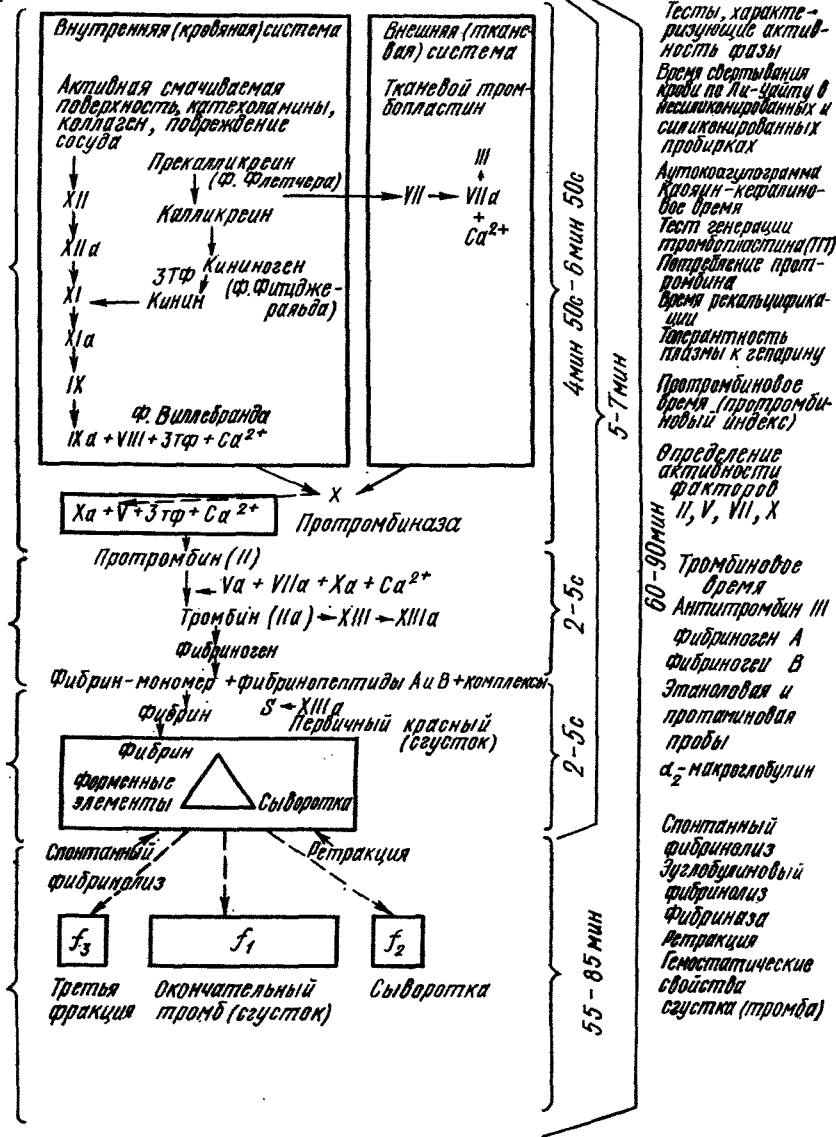


Рис. 1. Схема свертывания крови. Сплошные стрелки — активирующее действие, пунктирные — превращение факторов в активную форму

Реакция между стрептокиназой и проактиватором плазминогена проходит в две стадии: в первой из проактиватор I образуется проактиватор II, во второй проактиватор II превращается в активатор, который и активирует плазминоген.

Подобные данные были получены нами (А. И. Грицюк, 1966, 1969, 1973) при изучении скорости активации сыворотки крови человека стрептокиназой. Было показано, что в организме человека существует, по крайней мере, два пути активации плазминогена: 1) близкая активация плазминогена, когда последний переходит в плазмин сразу же при добавлении стрептокиназы к системе «Сыворотка человека и стандартные растворы фибриногена и тромбина»; 2) замедленная активация плазминогена, когда для образования максимального количества плазмина необходима предварительная активация сыворотки крови человека стрептокиназой в течение определенного времени (до 4 мин в норме и до 40 мин и более при патологии). В норме превалирует быстрый тип активации плазминогена.

Эти данные, а также установленный многими исследователями факт, что стрептокиназа не является прямым активатором плазминогена, а действует на проактиватор, находящийся в крови человека, позволили нам высказаться в пользу существования в организме двух типов проактиваторов плазминогена: быстро реагирующего со стрептокиназой — проактиватора быстрого действия и медленно реагирующего со стрептокиназой — проактиватора замедленного действия. Двум типам проактиватора соответствуют, очевидно, и два типа активаторов плазминогена — активатор быстрого действия и активатор замедленного действия. Предполагается, что указанные два пути активации плазминогена (быстрый и замедленный) могут реализоваться не только под влиянием нефизиологического активатора фибринолиза — стрептокиназы, но, очевидно, и других не прямых физиологических активаторов плазминогена.

Стафилокиназа — также активатор плазминогена бактериального происхождения. Ее продуцируют определенные штаммы стафилококков. Стафилокиназа является прямым активатором плазминогена (Г. В. Андреев, 1979). Активация плазминогена под действием стафилокиназы происходит медленно по сравнению с быстрой, почти мгновенной, активацией его стрептокиназой.

**Ингибиторы фибринолиза.** В организме существует мощная система ингибиторов фибринолиза. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что в плазме и сыворотке крови присутствуют антиплазмины, ингибиторы активации, антиактиваторы, действующие против стрептокиназы, урокиназы и тканевого активатора плазминогена (А. И. Грицюк, 1969; Г. В. Андреев, 1979; Р. J. Gaffney, S. Balkuv-Ulitin, 1982, и др.). Лучшее всего изучены антиплазмины. Так, показано, что большинство протеолитических ингибиторов способны нейтрализовать активность плазмина.

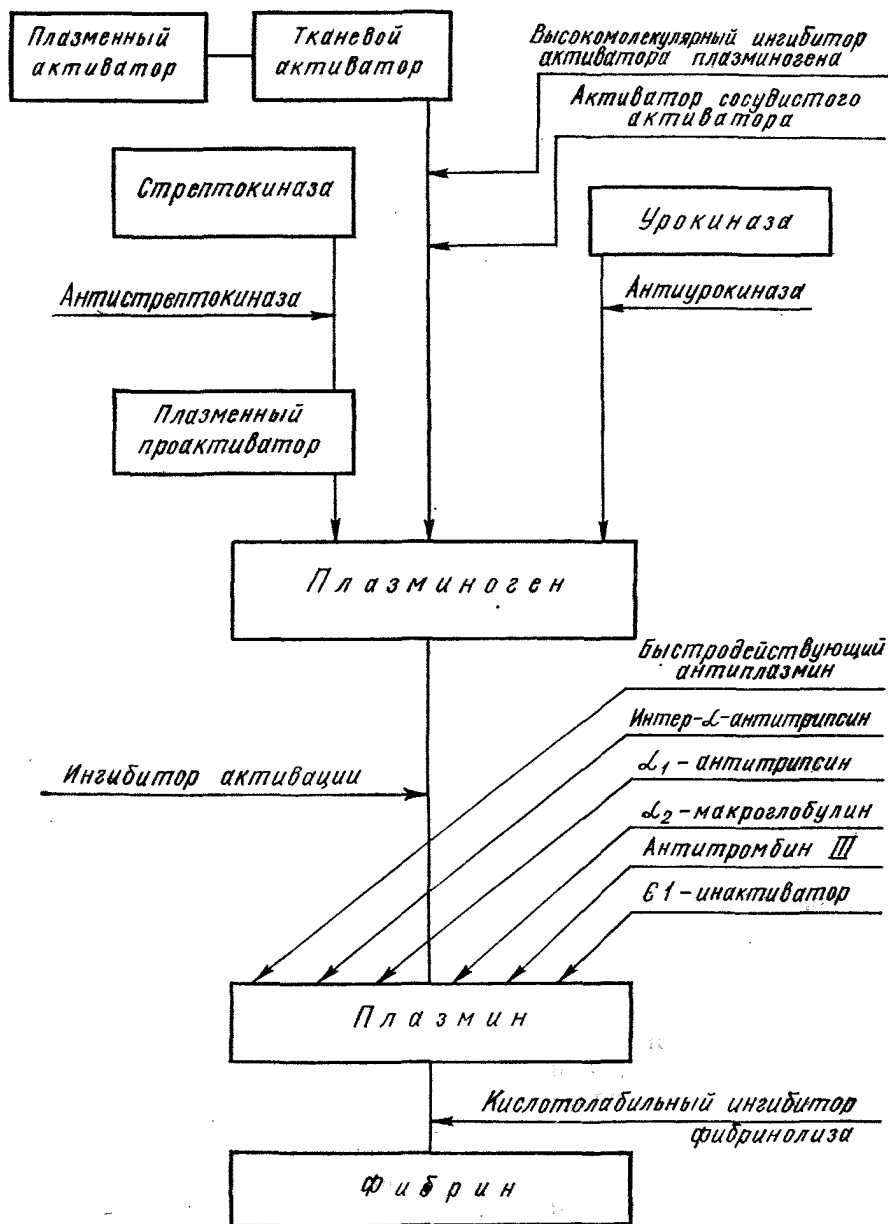


Рис. 2. Ингибиторы фибринолиза

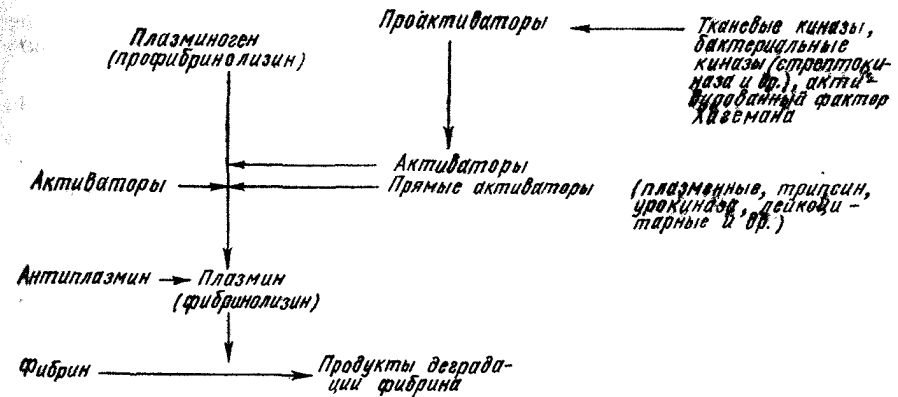


Рис. 3. Схема фибринолитической системы человека (по S. Davidson, 1977)

Антиплазминовое действие оказывают по крайней мере 6 веществ:  $\alpha_1$ -антитрипсин (медленно действующий антиплазмин),  $\alpha_2$ -макроглобулин (быстро действующий антиплазмин), антитромбин III,  $C_1$ -инактиватор, интер- $\alpha$ -ингибитор трипсина и  $\alpha_2$ -антиплазмин. Большинство ингибиторов плазмина находится в избытке и способно образовывать комплексы с плазмином (главным образом обратимые). Наиболее важную роль играет  $\alpha_2$ -макроглобулин, хотя его активность составляет всего 10 % общей антиплазминовой активности, этот антиплазмин в 1,5—2 раза больше нейтрализует плазмин, чем его может образоваться в плазме. На долю активности  $\alpha_1$ -антитрипсина приходится 90 % всей антиплазминовой активности. Он тормозит действие не только плазмина, но и тромбина, калликрина, эластазы, трипсина, с плазмином образует необратимый комплекс. На рис. 2 представлены известные в настоящее время ингибиторы плазмина, его активаторы и проактиваторы, а на рис. 3 — общая схема фибринолитической системы.

#### ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

Участие тромбоцитов в процессах свертывания крови детально описаны Б. И. Кузником и В. П. Скипетровым (1974), Б. А. Кудряшовым (1975), Д. М. Зубановым (1978, 1986), Г. В. Андреенком (1979), В. П. Балудой, Е. П. Ивановым (1983). Ряд работ выполнен в нашей лаборатории (В. Ф. Рогожкина, 1980; А. И. Ивашковский, 1986; Н. В. Сопина, 1987; И. А. Грицюк, 1987, и др.); исследования продолжаются и в настоящее время.

Тромбоциты принимают участие во всех фазах гемостатического процесса. В последние годы определилась возможность выявить отдельные тромбоцитарные факторы, четко различающиеся по функциям. На тромбоцитах могут адсорбироваться плазменные факторы свертывания крови и фибринолиза, но, кроме того, они секретируют эндогенные продукты, активно участвующие в процессе гемостаза. Достаточно хорошо изучены 11 эндогенных факторов тромбоцитов. Они обозначаются арабскими цифрами, в отличие от плазменных факторов, которые обозначаются римскими цифрами.

Фактор 1 тромбоцитов, подобно фактору V плазмы, ускоряет образование тромбина из протромбина. Он участвует в образовании протромбиназы. При этом фактор 1 тромбоцитов вступает во взаимодействие с фактором X, фосфолипидом и  $Ca^{2+}$ . Отличается от фактора V плазмы большей стабильностью, составляет в норме небольшую (приблизительно  $1/20$ ) часть всей акцелераторной активности плазмы. Как и аналогичное соединение плазмы, фактор 1 тромбоцитов находится в неактивном состоянии. Для его перевода в деятельное состояние необходимы следы тромбина.

Фактор 2 тромбоцитов — акцелератор тромбина — ускоряет превращение фибриногена в фибрин. Допускают, что фактор 2 тромбоцитов блокирует ингибитор фибринообразования.

Фактор 3 тромбоцитов (тромбоцитарный тромбопластин) — липопроteid, содержащий фосфолипид. Необходим для эндогенного образования протромбиназы, способствующей превращению протромбина в тромбин.

Интактные тромбоциты по сравнению с лизированными обладают относительно невысокой (не более 15—24 %) тромбопластической активностью. Активность фактора 3 неповрежденных тромбоцитов проявляется лишь при изменении проницаемости мембран.

Фактор 3 выделяется при агрегации тромбоцитов. Даже при контакте кровяных пластинок с коллагеном освобождается фосфолипидный фактор (фактор 3 тромбоцитов). Агрегация и освобождение фактора 3 тромбоцитов протекают параллельно, однако прямой зависимости между ними нет, так как при дезагрегации не прекращается выход тромбопластической субстанции.

Фактор 3 тромбоцитов чрезвычайно мало потребляется в процессе свертывания крови, так как даже через 1 ч после образования сгустка пластинки сохраняют значительную тромбопластическую активность.

Сыворотка крови также обладает активностью, подобной таковой фактора 3 тромбоцитов. Возможно, фактор 3 пластинок, поступающих в сыворотку, в присутствии  $Ca^{2+}$  образует комплексное соединение с фактором X плазмы, вследствие чего активность его значительно повышается.

Процесс образования протромбиназы при наличии фактора 3 тромбоцитов довольно сложен. Для этой реакции необходимы  $Ca^{2+}$ , факторы V, VIII, IX, X, XI и XII плазмы.

В тромбоцитах обнаружены также еще два соединения, которые отличаются от фактора 3 тромбоцитов и тканевого тромбопластина, но по своей активности приближаются к последнему. Для проявления одного из них необходим фактор XII, для проявления другого — фактор XI. Предполагается, что эти соединения вступают в реакцию образования протромбиназы на более ранних этапах, чем фактор 3 тромбоцитов.

Фактор 4 тромбоцитов — антигепариновый — обладает выраженной антигепариновой активностью, устраняет антигепариновый эффект гепарина и его влияние на образование протромбиназы; освобождению фактора 4 из тромбоцитов способствует тромбин, а отчасти и фактор контакта (фактор Хагемана).

Антигепариновой активностью обладают не только разрушенные, но и интактные тромбоциты, что, с одной стороны, связано со способностью тромбоцитов адсорбировать гепарин, а с другой — выделять фактор 4 в плазму.

Кроме способности связывать гепарин, фактор 4 тромбоцитов оказывает антиплазминное действие, а также резко увеличивает проницаемость сосудов.

Физиологическая роль антигепаринового фактора тромбоцитов до конца не ясна. Высказывается предположение, что нейтрализация гепарина фактором 4 тромбоцитов способствует пуску цепной реакции свертывания крови. Не исключено, что антигепариновая субстанция совместно с фибриногеном или продуктами его расщепления играет также роль посредника в агрегации тромбоцитов.

Фактор 5 тромбоцитов — агглютинабельный, или свертывающийся, фактор — по своим свойствам сходен с фибриногеном плазмы. Расположен фибриноген как внутри, так и на поверхности тромбоцитов.

Из тромбоцитов выделены две фракции фибриногена: адсорбированная (плазменный фибриноген) и экстрагируемая (интратромбоцитарный фибриноген). Обмена между плазменным и интратромбоцитарным фибриногеном, по-видимому, не происходит. Последний попадает в тромбоциты при отшнуровывании их от мегакариоцитов. Плазменный же фибриноген, адсорбируясь на поверхности тромбоцитов, оказывает влияние на проницаемость их мембран.

Сходство фактора 5 тромбоцитов с фибриногеном плазмы заключается в том, что они свертываются фибрином. Однако эти два вида фибриногена не идентичны: они отличаются по расположению волокон, фактор 5 тромбоцитов, по-видимому, хуже полимеризуется, чем фибрин плазмы. Под влиянием тромбина происходит интенсивное выделение фибриногена из тромбоцитов.

Согласно данным большинства авторов, фактор 5 тромбоцитов принимает участие в агрегации тромбоцитов и тем самым способствует созданию прочного тромба.

Описанные пять факторов тромбоцитов по общепринятой номенклатуре обозначены арабскими цифрами, другие пока еще не обозначены (Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1974), хотя в ряде работ им присвоена последующая нумерация (А. А. Маркосян, 1966; В. П. Балуда с соавт., 1962; А. А. Маркосян, 1966; А. И. Грицюк, 1973; Е. П. Иванов, 1983, и др.). В различных работах эта нумерация, однако, не совпадает. Поэтому приведенная ниже арабская нумерация тромбоцитарных факторов условна.

Фактор 6 тромбоцитов — антифибринолитический фактор. В настоящее время можно считать доказанным, что в составе тромбоцитов имеется как адсорбированный, так и собственный (эндогенный) антиплазмин. В тромбоцитах содержатся не только антиплазмины, но и ингибиторы активаторов пламиногена, названные антиактиваторами (Ю. П. Никитин с соавт., 1969).

Фактор 7 тромбоцитов — антитромбопластический фактор. Это соединение препятствует образованию активной протромбиназы, а также замедляет переход протромбина в тромбин. В присутствии гепарина его антикоагулянтное действие усиливается.

Фактор 8 тромбоцитов — ретрактозим, благодаря которому вслед за остановкой кровотечения происходит стягивание краев раны. Этот фактор вызывает ретракцию сгустка крови благодаря сокращению особого контракильного белка тромбоцитов — тромбостенина. При этом тромбоциты подтягиваются друг к другу, что в свою очередь приводит к сближению нитей фибрина. Сгусток обезвоживается, становится более компактным. Для осуществления ретракции, кроме тромбоцитов,  $Ca^{2+}$  и фибриногена, требуется особый фактор, названный кофактором ретракции; таким кофактором является глюкоза.

Наряду с факторами, способствующими сокращению сгустка, в тромбоцитах имеются вещества, вызывающие его расслабление. Эта реакция зависит от присутствия в тромбоцитах свободных  $Ca^{2+}$ , способных подавлять расслабляющую активность тромбоцитов. Природа указанного соединения пока не выяснена, хотя известно, что оно играет роль не только в ретракции, но и в осуществлении вязкого метаморфоза.

С открытием антиретракционного плазменного фактора стало понятно, почему при нормальном содержании тромбоцитов в крови иногда снижается степень сократимости кровяного сгустка (Б. И. Кузник, 1964, 1974). Для нормальной ретракции этот фактор должен быть нейтрализован.

Фактор 9 тромбоцитов — сосудосуживающий фактор тромбоцитов, или серотонин. Тромбоциты обогащаются серотонином при про-

хождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени.

Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. Как подтвердили наши исследования, серотонин является весьма активным инициатором агрегации тромбоцитов. Реакция освобождения серотонина в значительной степени связана с повышением проницаемости мембраны тромбоцитов, что, по мнению некоторых авторов (В. В. Weksler с соавт., 1981), аналогично секреции гормонов.

Серотонин обладает многими свойствами: дает сосудосуживающий эффект, изменяет артериальное давление, является антагонистом гепарина; при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка и в присутствии тромбина ускорять переход фибриногена в фибрин. Велика роль серотонина в течении аллергических реакций, в деятельности центральной нервной системы, сердца и сосудов, двигательного аппарата и в развитии инфекционных заболеваний.

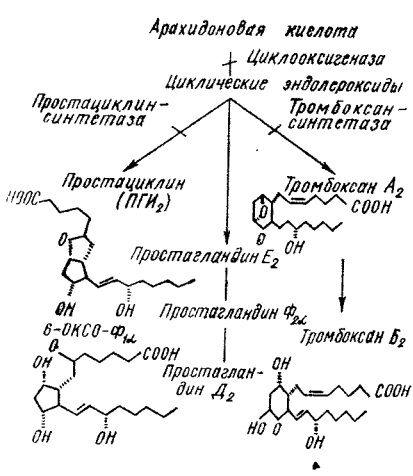
Фактор 10 тромбоцитов — пластиночный кофактор, котромбопластин, или активатор тромбoplastина, содержащегося в змеином яде. Котромбoplastин способен ускорять переход протромбина в тромбин не только в сочетании со змеиным ядом, но также в присутствии тромбoplastина легочной ткани, фактора V плазмы и  $Ca^{2+}$ . Роль котромбoplastина в процессе свертывания крови в условиях нормы не ясна.

Фактор 11 тромбоцитов — фибринстабилизирующий фактор — вещество, аналогичное фактору XIII плазмы. Как и фактор XIII плазмы, фибринстабилизирующий фактор тромбоцитов участвует в образовании плотного сгустка (превращении нестабилизированного, растворимого в 5 М растворе мочевины фибрина «S» в стабилизированный, нерастворимый в растворе мочевины фибрин «F»).

Фактор 12 тромбоцитов — АДФ (аденозиндифосфат) — фактор агрегации тромбоцитов. При выходе на поверхность тромбоцитов АДФ способствует их склеиванию между собой. Кроме того, АДФ усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

**Другие факторы тромбоцитов.** Кроме вышеприведенных пластиночных факторов, тромбоциты, очевидно, содержат и другие компоненты, участвующие в процессе свертывания крови. Приводятся такие факторы, как антиирозветляющий (возможно, подобен антигепариновому, т. е. фактору 4 тромбоцитов), фактор плотности, или прочности, тромбоцитов (некоторыми авторами отождествляется с тромбостенином, т. е. фактором 8 тромбоцитов), фактор, близкий фактору XI плазмы, фибринолитический фактор, активирующий пламиноген, и ряд других (Б. И. Кузник, 1964, 1974; А. И. Грицюк, 1973, и др.). Для выяснения природы этих факторов необходимы серьезные исследования.

Рис. 4. Метаболизм арахидоновой кислоты (циклооксигеназный путь) (по Weiss, 1975)



В мембране тромбоцитов содержится арахидоновая кислота, которая, с одной стороны, является источником образования мощного активатора агрегации тромбоцитов — тромбоксана (в тромбоцитах), с другой — мощного ингибитора агрегации тромбоксана — простаглицина (в сосудистой стенке). Метаболизм арахидоновой кислоты, по S. Moncada, S. Vane (1979), представлен на рис. 4.

Увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме стимулирует не только сократимость тромбоцитов, но и активность тромбоцитарного фермента — фосфолипазы  $A_2$ . Последняя, расщепляя фосфолипидные мембраны, приводит к высвобождению жирных кислот, главным образом арахидоновой. Эта кислота является субстратом целого ряда ферментов, один из которых — циклооксигеназа, содержащаяся как в стенке сосуда, так и в тромбоцитах, превращает арахидоновую кислоту в эндопероксид. Дальнейшее превращение эндопероксида зависит от его локализации: в неповрежденной сосудистой стенке эндопероксид превращается в простаглицин и препятствует распространению тромбоцитарного агрегата; в месте повреждения он превращается под действием тромбоцитарного фермента (тромбоксансинтетазы) в тромбоксан  $A_2$ , с одной стороны, является мощным вазоконстриктором, с другой — обеспечивает почти немедленное освобождение содержимого гранул тромбоцитов, т. е. реакцию освобождения ряда высокоактивных агентов, которые инициируют процесс свертывания крови.

Концентрация и релаксация тромбоцитов, происходящие при их морфологической перестройке в процессе прикрепления к краям раны, играют важную роль в проявлении других их свойств. Прикрепленные тромбоциты секретируют в направлении циркулирующих тромбоцитов химические медиаторы тромбоксан  $A_2$  и АДФ, которые способствуют дальнейшей активации процесса свертывания крови.

В одной из работ показано, что тромбоксан  $A_2$  может вырабатываться не только тромбоцитами, но и тканями предсердий человека.

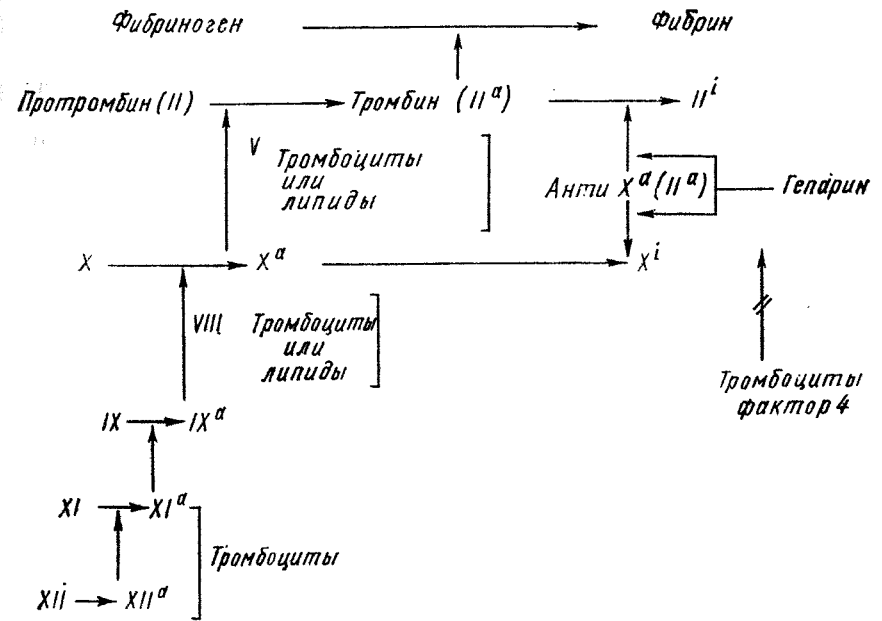


Рис. 5. Схема участия тромбоцитов в коагуляции крови (по Weiss, 1975)

J. Mehta, P. Mehta (1985) считают, что «сердечный» тромбоксан может играть важную роль в ауторегуляции коронарного кровотока.

**Плазматическая атмосфера тромбоцитов.** На поверхности тромбоцитов могут адсорбироваться различные плазменные факторы свертывания крови и фибринолиза — протромбин, тромбопластин, АС-глобулин, конвертин, факторы VIII, IX, X, XI, XII, плазминоген и др. Эти соединения образуют так называемую плазматическую атмосферу тромбоцитов, играющую роль в уплотнении и консолидации пластиночного тромба.

Приведенные данные свидетельствуют об огромной роли тромбоцитов в процессе свертывания крови и остановки кровотечения.

Участие тромбоцитов на различных этапах свертывания крови многообразно (J. E. Mustard, M. A. Packham, 1975; S. Moncada, 1978; J. Vermeylen, M. Verstraete, 1984; J. Fuchs и соавт., 1987) и представлено в виде схемы на рис. 5.

**ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА**

Эритроцитарным факторам свертывания крови и фибринолиза посвящено значительно меньшее количество работ, чем тромбоцитарным факторам, хотя в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что эритроциты вступают в реакцию уже на ранних стадиях гемостатического процесса. Исследованиям эритроцитарных факторов гемостаза посвящены работы В. П. Балуды (1957), В. П. Балуды с соавторами (1962), Б. И. Кузника (1962, 1965), И. Я. Ашкинази (1966, 1977), Б. И. Кузника и В. П. Скипетрова (1974). В нашей лаборатории выполнены исследования Н. В. Ивановой (1981), Ба Мамуду Калиду (1981), Ахмедом Исмаил Абдель Керимом (1982), Л. Г. Карпович (1985), П. А. Ангелуцей (1986). В настоящее время проводятся исследования Л. Г. Карпович, И. А. Грицюк, А. И. Ивашковским.

Тромбопластический фактор эритроцитов (эритроцитин) — вещество, обладающее тромбопластической активностью, воздействующее на процесс свертывания крови независимо от наличия тканевого тромбопластина и тромбоцитов. В наибольшей степени эритроцитин проявляет себя при разрушении эритроцитов (например, гемолизе эритроцитов). Обладает свойствами фактора 3 тромбоцитов. Тромбопластическое действие свойственно липопротеидам эритроцитов. Эти вещества сосредоточены в оболочке и строге эритроцитов.

Дальнейшие исследования показали, что тромбопластическими свойствами обладают не только разрушенные, но и интактные эритроциты. На способность эритроцитов выделять эритроцитин в плазму оказывают влияние медиаторы и гормоны — адреналин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин и тромбин. Это связано с воздействием указанных веществ на проницаемость для ионов мембраны эритроцитов, на осмотическую резистентность эритроцитов, на снижение электрофоретической их подвижности, что обусловлено уменьшением отрицательного электрокинетического заряда.

Эритроцитин принимает участие в формировании протромбиназы в эндогенном механизме свертывания крови, являясь эндогенным фактором эритроцитов. Для образования протромбиназы в присутствии эритроцитов необходимы факторы V, VIII, IX, X плазмы; дискутируется вопрос об участии в этом процессе факторов XI и XII плазмы крови.

J. Johnson (1956) предложил следующую схему процесса свертывания крови с участием эритроцитов (рис. 6): при разрушении тромбоцитов выделяется фактор 3, который в плазме соединяется с активным фактором контакта, образуя эритроцитин. Последний, подвергаясь действию факторов VIII и IX плазмы, переходит в ак-

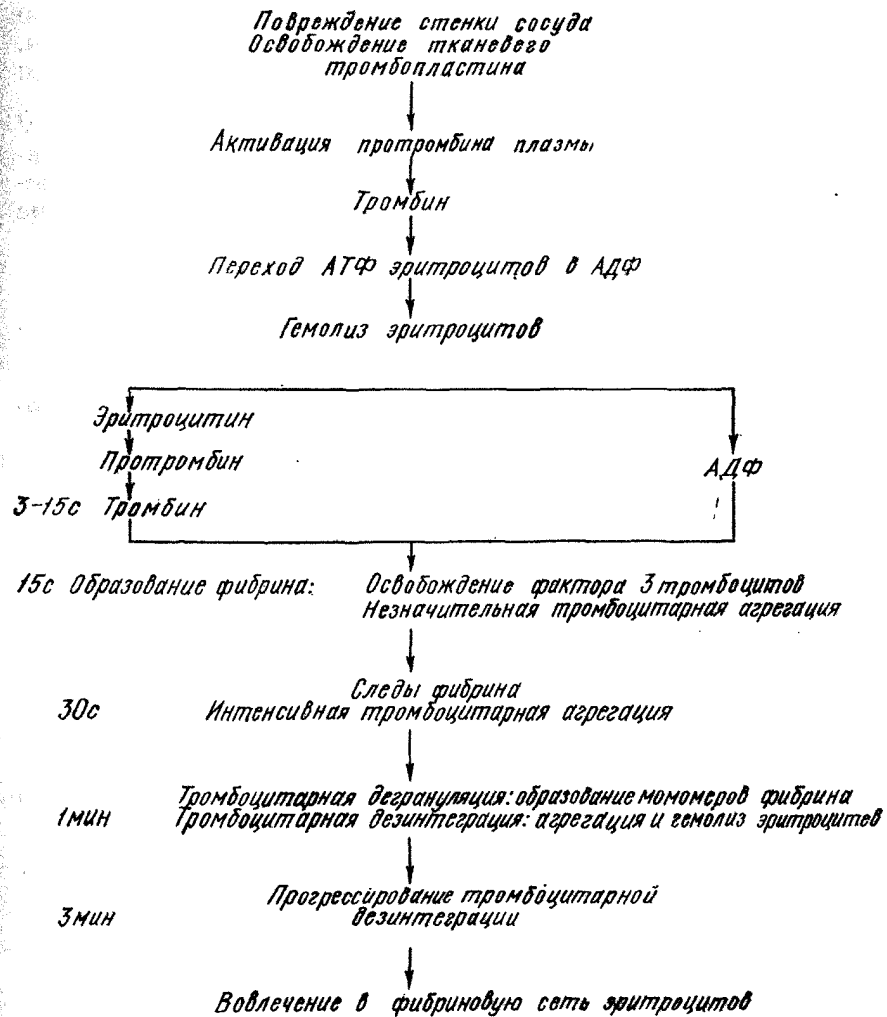


Рис. 6. Схема процесса свертывания крови с участием эритроцитов (в основу положена схема Johnson)

тивный тромбопластин и совместно с  $Ca^{2+}$ , факторами V, VIII, X плазмы превращает протромбин в тромбин.

Однако, как указывают Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974), работами И. Я. Ашкинази (1966—1971) доказано, что в процессе гемокоагуляции эритроцитину принадлежит такая же роль, как и фактору 3 тромбоцитов.

Антигепариновый фактор эритроцитов. Антигепариновой активностью обладают как разрушенные, так и интактные эритроциты. Не исключено, что антигепариновый фактор эритроцитов способен выделяться в плазму.

АС-глобулин эритроцитов — соединение, подобное фактору V плазмы, выявляется в основном при постановке опытов с гемолизированными эритроцитами. Нашими сотрудниками Л. Г. Карпович (1985), П. А. Ангелуцей (1986) АС-глобулин выявлен в норме как в гемолизированных, так и в интактных эритроцитах.

Тромбиноподобный фактор эритроцитов — соединение, напоминающее фактор 2 тромбоцитов, способствующее превращению фибриногена в фибрин. По данным К. Г. Патехина (1972), активность этого фактора присуща в большей степени гемолизату и в меньшей степени — строми эритроцитов. По данным исследований П. А. Ангелуцы (1986), тромбиноподобной активностью в норме в одинаковой степени обладают как гемолизированные, так и интактные эритроциты.

Фибриноген эритроцитов. Эритроцит в значительном количестве адсорбирует на своей поверхности фибриноген плазмы. В связывании фибриногена важную роль играет отрицательный заряд эритроцитов, хотя сам фибриноген также несет отрицательный заряд. Предполагается, что адсорбция происходит за счет участков молекулы фибриногена с положительно заряженными простетическими группами. Этот механизм способен регулировать концентрацию фибриногена в крови.

Фибриноген играет важную роль в механизме агрегации эритроцитов. Кроме того, адсорбированный на поверхности эритроцитов фибриноген в результате действия тромбина свертывается, вследствие чего эритроциты прочно фиксируются между нитями фибрина.

Фибринстабилизирующий фактор эритроцитов способствует формированию плотного стабилизированного нерастворимого в 5 М растворе мочевины фибрина. Содержится в гемолизированных и, в меньшей степени, в интактных эритроцитах.

Факторы эритроцитов, влияющие на адгезивность и агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Как показано в последние годы, фактором, усиливающим адгезивность и агрегацию тромбоцитов и находящимся в эритроцитах, является АДФ (старое название — фактор Р эритроцитов). Разрушенные эритроциты сильнее, чем интактные, оказывают влияние на адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов.

Адгезии и агрегации могут подвергаться и сами эритроциты. Высказывается предположение, что эти процессы наблюдаются и в норме, т. е. это физиологическое явление. Однако такая агрегация носит обратимый характер; при патологии она становится необратимой.

Многие авторы в настоящее время пришли к заключению, что механизм агрегации эритроцитов и тромбоцитов однотипен. Решающая роль в этом процессе принадлежит, по-видимому, экто-АТФ-азе, обнаруженной как в эритроцитах, так и в тромбоцитах. К образованию агрегатов эритроцитов может приводить также АДФ (Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1974). На основании последнего указания в нашей лаборатории Н. В. Ивановой (1980) была разработана методика регистрации АДФ-агрегации эритроцитов, которая по своей активности не уступала фибриноген-агрегации (Л. Г. Карпович, 1985; П. А. Ангелуца, 1986).

Антитромбопластический фактор эритроцитов — антикоагулянт, обнаруженный в гемолизате эритроцитов, особенно если удалить из гемолизата строми эритроцитов. Такой гемолизат резко замедляет, а иногда и полностью предотвращает свертываемость крови. Наличие в плазме гепарина не оказывает влияния на антитромбопластическую активность эритроцитов.

Антитромбины эритроцитов. Эритроциты способны адсорбировать на своей поверхности гепарин, который при их разрушении попадает в плазму. Предполагается, что эритроциты не только адсорбируются, но и отдают естественные антикоагулянты в жидкую часть крови.

Факторы эритроцитов, влияющие на ретракцию сгустка крови. Есть все основания полагать, как указывают Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974), что эритроциты усиливают ретракцию кровяного сгустка. Это явление связывают с имеющимся в составе эритроцитов контрактильным белком, напоминающим актомиозин мышечных волокон.

Факторы фибринолиза эритроцитов. Эритроциты содержат факторы, повышающие фибринолитическую активность крови. Это активаторы фибринолиза, которые частично находятся внутри эритроцитов, а частично, по-видимому, адсорбируются из плазмы. В гемолизате и строми обнаружены проактиваторы плазминогена. Проактиваторное действие оказывают также интактные эритроциты (Ю. П. Никитин с соавт., 1969; К. Г. Питехин, 1972; J. F. Stoltz, 1987, и др.). В нашей лаборатории (Н. В. Иванова, 1980) в гемолизированных эритроцитах обнаружены проактиваторы плазминогена быстрого действия. В эритроцитах содержится также активатор плазминогена, получивший название эритрокиназы и отличающийся от урокиназы. Скорость реакции с эритрокиназой в 2,8 раза выше, чем с урокиназой.

В эритроцитах обнаружены также ингибиторы фибринолиза — антиактиваторы (Ю. П. Никитин с соавт., 1960; Б. И. Кузник с соавт., 1972—1974; Г. К. Питехин, 1972). Наши сотрудники Н. В. Иванова (1980) и Л. А. Ангелуца (1986) в гемолизированных эритроцитах практически здоровых лиц обнаружили также антипроакти-

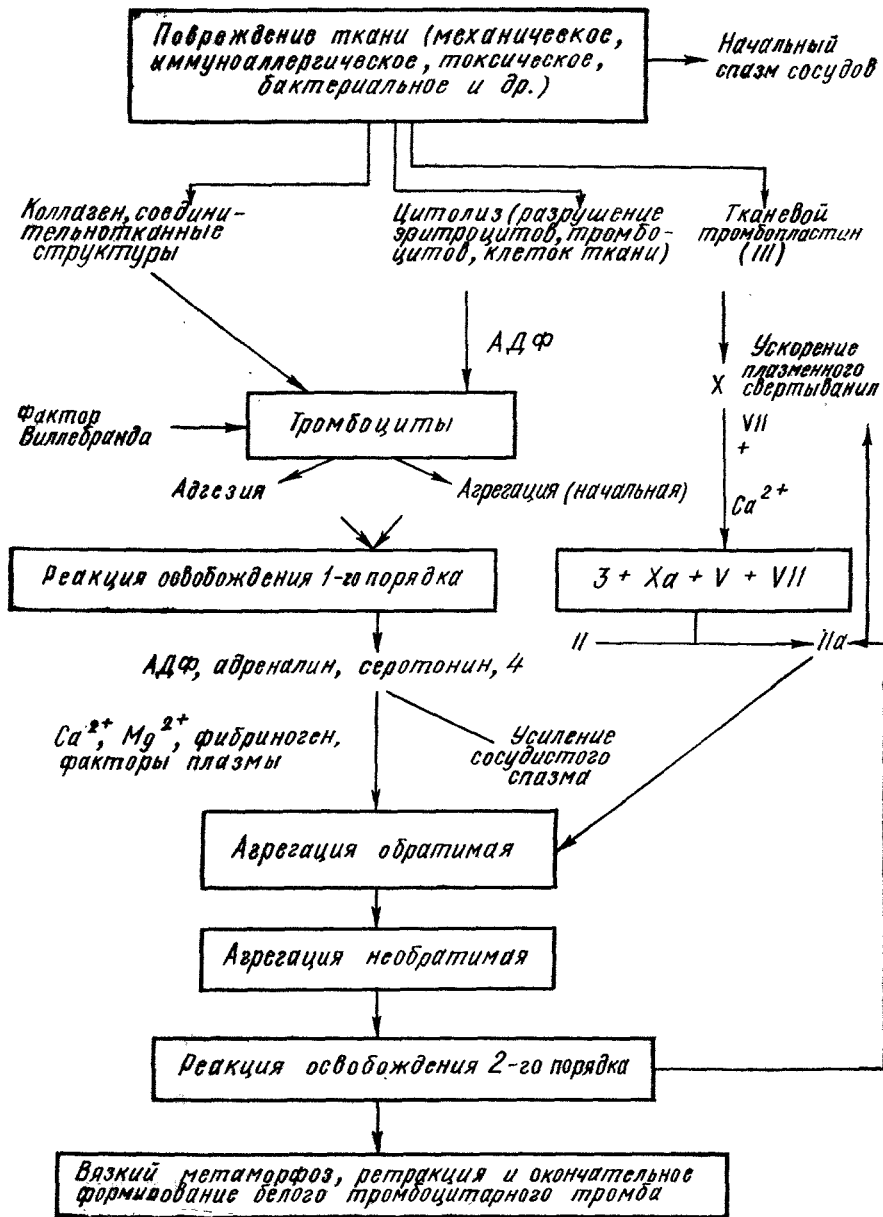


Рис. 7. Схема участия тромбоцитов в процессе свертывания крови

ваторы (ингибиторы проактиваторов плазминогена) и антиплазмины. Возможно, это адсорбированные на эритроцитах агенты. К веществам, препятствующим растворению сгустка, относятся и фибринстабилизирующий фактор эритроцитов. Ингибиторы фибринолиза нейтрализуют проактиваторы и активаторы плазминогена, сам плазмин, а фибринстабилизирующий фактор способствует образованию фибрина, однако оба типа этих соединений в конечном итоге тормозят фибринолиз. Активаторы и ингибиторы фибринолиза в эритроцитах играют важную роль в процессе растворения кровяного сгустка. Разрушенные эритроциты в основном стимулируют фибринолиз, интактные — препятствуют этому процессу.

Плазматическая атмосфера эритроцитов. На поверхности эритроцитов адсорбированы многие плазменные факторы свертывания крови и фибринолиза: АС-глобулин, фибриноген, факторы VII, IX, XI, XII. Интактные эритроциты выделяют в плазму тромбопластический фактор, что, вероятно, имеет определенное значение в поддержании гемостаза. Адсорбируя на своей поверхности тромбопластин, эритроциты предохраняют организм от образования внутри сосудов сгустков крови. Эритроциты связывают также естественные антикоагулянты, плазминоген и урокиназу.

Многие из перечисленных соединений, образуя плазматическую атмосферу эритроцита, способствуют формированию красного хвоста тромба. Однако имеется немало и ингибиторов этого процесса.

На рис. 7 приведена схема участия тромбоцитов в процессе свертывания крови (по Б. И. Кузнику и В. П. Скипетрову, 1974).

#### ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

Лейкоцитарные факторы свертывания крови и фибринолиза значительно менее изменены, чем тромбоцитарные и эритроцитарные. Этим факторам посвящены работы Б. И. Кузника (1964, 1966), Б. И. Кузника с соавторами (1964, 1969, 1971, 1974, 1979), Г. П. Альникова (1965), А. Ф. Мельникова и Н. К. Горшуновой (1977), Н. Szpilman с соавторами (1969), Н. Szpilman с соавторами (1969), Т. Prokopowicz с соавторами (1972), V. A. Atherton, G. V. Born (1972) и др. Они описаны в монографиях А. А. Маркосяна (1966), А. И. Грицюка (1973), Г. Х. Довгялло и В. Л. Крыжановского (1973) и др.

Наиболее фундаментальные исследования факторов свертывания крови и фибринолиза лейкоцитов проведены Б. И. Кузником и его сотрудниками.

Лейкоциты, как и другие форменные элементы крови, содержат вещества, участвующие в процессах свертывания крови и фибрино-



лиза. Особенно большое влияние на систему гемостаза лейкоциты оказывают при заболеваниях, сопровождающихся увеличением их числа.

**Тромбопластический фактор лейкоцитов.** Лейкоциты содержат фактор, подобный фактору 3 тромбоцитов. Кроме того, они способны активно продуцировать соединение, напоминающее тканевый тромбопластин. Таким образом, в лейкоцитах обнаружены два различных соединения, принимающих участие в образовании протромбиназы: одно из них напоминает фактор 3 тромбоцитов, другое идентично тканевому тромбопластину. Эти соединения лейкоцитов играют важную роль в процессе свертывания крови в условиях нормы и патологии. Известно, что при травме сосудистой стенки лейкоциты, как и тромбоциты, способны прилипать к поврежденной поверхности. Освобождение при этом прокоагулянта, обладающего свойствами тканевого тромбопластина, способствует быстрому образованию тромбина, необходимого для метаморфоза тромбоцитов, а также пуску цепной реакции свертывания крови.

**Антигепариновый фактор лейкоцитов** находится в их ядре, специфических гранулах и во фракции, содержащей аппарат Гольджи, рибосомы и эндоплазматический ретикулум; с наличием антигепаринового фактора в лейкоцитах связано их антипросветляющее действие на липемическую плазму.

**Антигемофильный глобулин лейкоцитов.** В литературе имеются данные о том, что лейкоциты способны синтезировать фактор, подобный фактору VIII плазмы. Предполагается, что его вырабатывают лимфоциты, а возможно, также нейтрофилы и моноциты.

**Фактор Хагемана лейкоцитов.** На поверхности лейкоцитов имеется фактор, подобный фактору Хагемана плазмы. Не исключено, что фактор Хагемана адсорбируется из плазмы. Он способен ускорять процесс гемокоагуляции, а также принимать участие в образовании фибриновоспалительных экссудатов.

**Адгезивность и агрегация лейкоцитов.** Как указывают Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974), определенное отношение к гемостазу имеет способность лейкоцитов склеиваться (агрегировать) друг с другом и прилипать к раневой поверхности. При ранении сосудов лейкоциты принимают участие в формировании тромба. Морфологические исследования сгустка крови показали, что среди нитей фибрина находится значительное количество лейкоцитов. Лейкоциты чаще скапливаются возле травмированной стенки сосуда. В образовавшемся тромбе число лейкоцитов приблизительно в 15 раз выше, чем в таком же объеме циркулирующей крови. Агрегация и адгезивность лейкоцитов увеличиваются под влиянием АДФ. Предполагается, что агрегирующим агентом в лейкоцитах является АДФ. Большей адгезивной способностью обладают нейтрофилы, значительно меньшей — лимфоциты. Высказывается мне-

ние, что лейкоциты оказывают влияние на агрегацию тромбоцитов. В этом отношении активность нейтрофилов и лимфоцитов приблизительно одинакова.

Показано, что тромбоциты активно прилипают к субэндотелиальным волокнам. Приблизительно через 1 ч после снятия эндотелия к плотному тромбоцитарному слою начинают присоединяться отдельные гранулоциты. Наиболее интенсивно адгезия нейтрофилов развивается через 2—6 ч после повреждения эндотелия. К этому времени часть тромбоцитарного покрова на поврежденной поверхности исчезает, нейтрофильные гранулоциты проникают к некротизирующейся средней оболочке, что связано с лейкотоксической активностью дезинтегрированных гладкомышечных волокон.

Вместе с тем, первичная адгезия лейкоцитов к тромбоцитарному покрову вызывается самими поврежденными тромбоцитами. Можно предположить, что гранулоциты в кровотоке, прилипают к слою адгезированных тромбоцитов, прекращают их дальнейшую агрегацию и тем самым способствуют сохранению кровотока в травмированном сосуде.

К адгезии способны также моноциты, однако они прилипают к поврежденной поверхности и покрову тромбоцитов позже. Высказывается предположение, что адгезия моноцитов способствует образованию неинтимы.

**Антикоагулянтная активность лейкоцитов.** В постоянное время доказано, что в базофильных лейкоцитах содержится гепарин. Антикоагулянт обнаружен также в гранулоцитах. Оказывая антитромбиновое действие, он отличается от гепарина, антитромбинов I, II, III и IV. В гранулоцитах содержится также антикоагулянт антитромбопластического действия, тормозящий реакцию между факторами V, X плазмы, кальцием и фосфолипидом (тромбопластином), а также действие гепарина. Антикоагулянты выделяются при распаде лейкоцитов, что наблюдается в физиологических условиях и при некоторых заболеваниях.

По поводу происхождения гепарина из базофильных гранулоцитов высказываются различные точки зрения: одни авторы считают, что они синтезируют гепарин, другие — что они депонируют гепарин. Возможно, что гепарин, образуясь тканевыми тучными клетками и выделяясь в кровяное русло, попадает в дальнейшем в костный мозг, где захватывается базофилами (Г. П. Альников, 1965). Таким образом, базофильные гранулоциты становятся как бы микрорезервуарами гепарина. При распаде базофилов и их дегрануляции гепарин выделяется в кровь (Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1974).

Участие лейкоцитов в ретракции сгустка крови. По данным Б. И. Кузника с соавторами (1971, 1974), лейкоциты сами по себе

не способны вызвать ретракцию сгустка. Вместе с тем, благодаря соединениям, ускоряющим свертываемость крови, ретракция сгустка в присутствии лейкоцитов наступает быстрее.

**Факторы фибринолитической системы лейкоцитов.** Лейкоцитам принадлежит важная роль в регуляции фибринолиза. Лейкоциты содержат литические энзимы (катепсины), переводящие плазминоген в плазмин и осуществляющие химический тромболитизис. Он наступает при распаде лейкоцитов. Кроме того, лейкоциты способствуют растворению тромба путем механического тромболитизиса (вовлечение в сгусток крови гранулоцитов в результате амебовидного движения) и фагоцитарного тромболитизиса (часть фибрина захватывается нейтрофилами и в дальнейшем переваривается).

В гранулоцитах человека обнаружены плазмин, плазминоген и проактиваторы плазминогена. Плазминоген находится также в эозинофилах и базофилах. Протеолитической активностью обладают не только гранулоциты, но и агранулоциты. В гранулоцитах и агранулоцитах обнаружены ингибиторы фибринолиза типа антиплазмينا и ингибиторов активации плазминогена.

По данным Б. И. Кузника (1962, 1964), Б. И. Кузника и В. П. Скипетрова (1974), других авторов, в гранулоцитах находятся три фракции антиплазмينا: одна немедленного и две замедленного действия. К этому следует добавить, что фибринолитической активностью обладают очищенные препараты гепарина. Последний же находится в базофилах и тучных клетках. При манжеточной пробе на активацию фибринолиза (см. «Основные методы исследования системы гемостаза») после локального венозного застоя в исследованиях И. А. Ойвиин (1966) параллельно повышению фибринолиза обнаружено увеличение числа лейкоцитов. При этом отмечалась отчетливая связь между содержанием базофилов и степенью повышения фибринолиза. Следовательно, по мнению Б. И. Кузника и В. П. Скипетрова (1974), при замедлении тока крови скопление лейкоцитов и особенно базофилов обеспечивает местное усиление фибринолиза. Не исключено, что последнее связано с поступлением в сосудистое русло не только плазминогена, но и гепарина. Правда, в наших исследованиях, проведенных на здоровых людях и больных гипертонической болезнью и инфарктом миокарда (А. И. Грицюк, В. И. Щигельский, 1975—1977, 1979, 1980; А. И. Грицюк, М. И. Шевчук, 1988), мы не наблюдали повышения гепарина и антитромбина; повышение же фибринолиза было связано с увеличением содержания в плазме активаторов плазминогена и уменьшением содержания ингибиторов фибринолиза.

Фибринолитическая активность лейкоцитов в норме и при патологии может быть также связана с наличием в них кислой и щелочной фосфатаз, способных переводить плазминоген в плазмин. Эти вещества находятся в моноцитах, эозинофилах, нейтрофилах и лимфоцитах.

**Плазматическая атмосфера лейкоцитов.** Лейкоциты, как тромбоциты и эритроциты, окружены плазматической атмосферой. В ней находятся фибриноген (фактор I плазмы), протромбин (фактор II плазмы), факторы V, VII, VIII, IX. Последние четыре фактора легко отмываются, тогда как факторы I и II отмыть от нейтрофилов не удается. В гранулах тучных клеток найден серотонин. По-видимому, он имеется также в базофилах.

Факторы свертывания крови и фибринолиза сосудистой стенки и тканей. Значительный вклад в изучение факторов свертывания крови и фибринолиза сосудистой стенки и тканей сделали отечественные ученые А. А. Маркосян (1965—1968), В. П. Мищенко (1965—1972), В. Ф. Русяев (1967—1969), А. Ш. Халфен с соавторами (1969), М. С. Мачабели с соавторами (1971), Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974), В. П. Балуда с соавторами (1983, 1988) и др.

**Тромбопластический фактор сосудистой стенки.** В результате многочисленных исследований обнаружено, что в различных сосудах и тканях организма человека содержится довольно активная тромбопластическая субстанция (Л. П. Малезик, 1970; М. С. Мачабели, 1971; Б. И. Кузник и В. П. Скипетров, 1974; Т. Astrup, 1958; E. Perlík, 1959, и др.).

Значительно повышают свертываемость крови экстракты различных слоев аорты, венечных артерий, легочных сосудов, нижней полой и воротной вен. Наиболее выраженную коагуляционную активность проявляют внутренние слои аорты, менее выраженную — средняя и наружная оболочки сосудов. Соединения, ускоряющие свертываемость крови, обнаружены в различных отделах сердца человека — в эндокарде, перикарде, сердечных клапанах. Ускорение свертываемости крови под влиянием экстрактов из различных сосудов и тканей в первую очередь связано с наличием в них тромбопластического фактора.

Наибольшее тромбопластическое действие оказывают экстракты, приготовленные из внутреннего слоя сосуда. По активности они приближаются к вытяжкам из серого вещества головного мозга, применяемым обычно в качестве стандартного тромбопластина еще со времени предложения А. J. Quick (1958); концентрация тромбопластина в среднем слое несколько меньше, чем в интиме; в адвентиции же содержится очень мало тромбопластина или же он вовсе отсутствует (Ю. П. Никитин, 1965—1967; Т. Astrup с соавт., 1958—1961). В исследованиях Б. И. Кузника (1964), В. В. Альфонсова (1966) наибольшей тромбопластической активностью обладали вытяжки, приготовленные из интимы венечных артерий; концентрация тромбопластина в легочной артерии оказалась более высокой, чем в легочной вене. На примере звездчатого ретикулоэндотелиоцита показано, что эндотелиальные клетки капилляров

обладают весьма низкой тромбопластической активностью (В. С. Давыдов, 1974).

Таким образом, тромбопластин содержится в основном в поверхностных слоях сосуда, т. е. в эндотелиальных клетках, при этом содержание его снижается по мере уменьшения калибра сосуда (в наибольшем количестве — в эндотелии аорты, в наименьшем — в эндотелии капилляров).

Свертывающая активность различных отделов сердца и тканей (легких, почек и др.) также связана с тромбопластином. По химическому составу он является высокомолекулярным липопротеидом, по-видимому, с одинаковым строением во всех тканях. Как показали исследования Д. М. Зубаирова с соавторами (1969, 1970), тромбопластическая активность сосудов и тканей связана с клеточными мембранами, размер которых превышает 0,4 мк в диаметре. Тромбопластические субстанции содержатся в клеточных и субклеточных фракциях (ядерном, митохондриальном, лизосомальном и постлизосомальном супернатанте) различных тканей — головного мозга, печени, почек, скелетных мышц, интимы аорты (Л. П. Малевич, 1985).

Таким образом, в стенке сосудов человека содержится тромбопластин, принимающий участие в образовании протромбиназы, при травме артерии или вены соприкасающийся с кровью, что способствует быстрому образованию сгустка фибрина.

**Антигепариновый фактор сосудистой стенки и тканей.** Сильное антигепариновое действие свойственно вытяжкам из внутренней и средней оболочек сосуда, значительно меньшее — наружной. Антигепариновый фактор обнаружен в эндокарде, перикарде, сердечных клапанах, миокарде (В. П. Скипетров, 1968; Л. П. Малевич, 1970; В. П. Мищенко, 1972; Б. И. Кузник и В. П. Скипетров, 1974). На примере звездчатого ретикулоэндотелиоцита показано, что эндотелиальные клетки капилляров обладают высокой антитромбиновой активностью (В. С. Давыдов, 1974). Роль антигепаринового фактора сосудов, по-видимому, сводится к нейтрализации антикоагулянтов при раении стенки сосуда.

Антигепариновый фактор содержится также в клетках других тканей и органов (Л. П. Малевич, 1985).

#### ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ТКАНЕЙ

В сосудистой стенке, главным образом в эндотелии, содержится конвертиноподобный фактор (Б. И. Кузник с соавт., 1964—1971, 1974); соединение, напоминающее конвертин, обнаружено в эндокарде, перикарде, миокарде и различных клапанах сердца (Л. М. Малевич, 1970). По-видимому, конвертиноподобный фактор участвует в образовании протромбиназы.

В некоторых тканях обнаружен аналог фактора X (М. С. Мачабели, 1970; В. П. Скипетров, О. Г. Шумахер, 1971). Подобное соединение содержится также в сосудистой стенке.

Субклеточные фракции тканей (ядерная, митохондриальная, лизосомальная, постлизосомальный супернатант), кроме тромбопластина и антигепаринового фактора, содержат аналоги плазменных факторов II, V, VII, X (Л. П. Малевич, 1985).

В интима аорты обнаружены фибриноген, растворимый и нерастворимый фибрин (Е. В. Smith с соавт., 1976).

**Фибринстабилизирующий фактор сосудистой стенки** обнаруживается в артериях и венах, мозге, печени, почках, легких, мышцах, эндокарде, перикарде, ушках предсердий, сердечных клапанах, в субклеточных фракциях отдельных тканей. В аорте он находится в интима и медиа (В. П. Балуда, 1963; М. С. Мачабели, 1967, 1970; В. П. Скипетров с соавт., 1968—1971; Л. П. Малевич, 1970, 1985).

**Антитромбопластический фактор сосудистой стенки и тканей.** В сосудистой стенке содержится физиологический антикоагулянт — антитромбопластин. Он обнаружен в экстрактах аорты, а также эндокарда и перикарда (Б. И. Кузник, В. В. Альфонсов, 1964; Ю. П. Никитин, 1965; Е. Perlick, 1965, и др.).

**Антитромбины сосудистой стенки и тканей.** В сосудистой стенке содержатся антикоагулянты, способные нейтрализовать тромбин — антитромбины, замедляющие превращение фибриногена в фибрин. Прежде всего, к ним относятся гепарин и гепариноподобные соединения. Гепарин синтезируется тучными клетками, расположенными в большом количестве в соединительной ткани по ходу артериол, венул и капилляров, в наружной оболочке крупных сосудов (аорты, венечных артерий, воротной вены и легочной артерии). Из гепариноподобных веществ в сосудистой стенке содержатся хондроитинсульфаты, гиалуриновая кислота, гепаритин и др.

Концентрация гепарина и гепариноподобных веществ в различных сосудах неодинакова. В нижней полой вене антитромбинов больше, чем в аорте и венечных артериях. Особенно много гепариноподобных веществ в воротной вене. Наружная оболочка аорты содержит антикоагулянтов больше, чем средняя и внутренняя (Б. И. Кузник с соавт., 1964—1966, 1974; Ю. П. Никитин, 1965—1967). Гепарин и гепариноподобные вещества содержатся также в эндотелиальных клетках (В. В. Альфонсов, Б. И. Кузник, 1968; Б. И. Кузник и В. П. Скипетров, 1974). Антитромбины в довольно высокой концентрации обнаруживают в клапанах легочной артерии и перикарде, в меньшей концентрации — в двустворчатом клапане (Л. П. Малевич, 1970; В. П. Скипетров, 1969). При низкой тромбопластической активности звездчатый ретикулоэндотелиоцит обладает высокой антитромбиновой активностью (В. С. Давыдов, 1974).

**Факторы сосудистой стенки, влияющие на ретракцию кровяного сгустка.** Вытяжки из аорты, нижней полой и воротной вен уменьшают ретракцию кровяного сгустка (его сократимость и плотность). Более выраженное влияние на ретракцию сгустка оказывают внутренние слои сосуда, менее выраженное — средние и наружные слои (Б. И. Кузник с соавт., 1971, 1974). При этом неповрежденный сосуд лишь слегка снижает степень ретракции сгустка крови, тогда как поврежденный сосуд — довольно значительно. Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974) объясняют эту разницу наблюдаемым при травмировании сосуда стимулированием фибринолитической активности крови.

**Факторы фибринолитической системы сосудистой стенки и тканей.** Тканевым факторам, в том числе и сосудистой стенке, принадлежит важная роль в процессе фибринолиза. Как уже указывалось при рассмотрении фибринолитических агентов системы гемостаза, в тканях содержатся тканевые активаторы: тканевые киназы, или фибринокиназы, лизокиназы, или фибринолизокиназы, сосудистый активатор фибринолиза.

Стимуляторы фибринолиза обнаружены практически во всех сосудах — аорте, венечных артериях, артериях мозга, общей сонной артерии, легочной артерии и вене, бедренной артерии и вене, нижней и верхней полой, воротной и яремной венах (Б. И. Кузник с соавт., 1964—1966, 1974; Ю. П. Никитин с соавт., 1969). По своей природе фибринолитические агенты сосудистой стенки включают истинные активаторы плазминогена, проактиваторы, активаторы проактиватора и даже следы плазминогена (Ю. П. Никитин, 1965—1968; Т. В. Андреевко с соавт., 1968; Б. И. Кузник и В. П. Скипетров, 1974; А. Н. Коваленко, 1982, и др.).

В результате изучения данных литературы и собственных исследований фибринолитической активности сосудистой стенки Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974) пришли к заключению, что распределение фибринолитических агентов в разных слоях крупных и мелких артерий и вен не идентично.

Важное значение имеет, к какому органу подходят сосуды. Активаторы фибринолиза обнаруживают также в различных отделах сердца человека (эндокарде, перикарде, миокарде, клапанах), в легких, в мембранных структурах звездчатого ретикулоэндотелиоцита, в клеточных ультраструктурах и субклеточных факторах тканей — ядерной, митохондриальной, лизосомальной и постлизосомальном супернатанте (Л. П. Малевич, 1970, 1985; Б. И. Кузник и В. П. Скипетров, 1974; В. С. Давыдов, 1974; О. К. Гаврилов с соавт., 1980; А. М. Братчик, А. С. Грибков, 1987, и др.).

Ингибиторы фибринолиза обнаружены в аорте человека и других сосудах, в легких; они относятся к антиплазминам, антиактиваторам и ингибиторам активации плазминогена (Б. П. Балуда, 1963; Б. И. Кузник, 1964; Ю. П. Никитин, 1965—1969; Б. И. Куз-

ник и В. П. Скипетров, 1974; О. К. Гаврилов с соавт., 1980; А. Н. Коваленко, 1982, и др.).

**Простациклин сосудистой стенки.** В сосудистой стенке синтезируется мощный ингибитор агрегации тромбоцитов — простациклин, который активно препятствует формированию тромбоцитарного агрегата. Простациклин сосудистой стенки и тромбоксан тромбоцитов являются производными арахидоновой кислоты. Сосудистая стенка синтезирует простациклин из предшественников и способна продуцировать его из эндопероксидов, доставляемых тромбоцитами, под влиянием фермента простациклинсинтетазы. Пластинки при близком контакте с сосудистой стенкой (прилипанию) или турбулентном токе крови выделяют простагландин — эндопероксиды, которые используются эндотелиальными клетками для генерации простациклина, препятствующего образованию тромба. Повреждение сосудов ведет к прилипанию пластинок, однако тромбообразования при этом может не быть. Простациклин предотвращает агрегацию пластинок при более низких концентрациях, чем необходимо для предотвращения адгезии. Пластинки, прилипая к поврежденному эндотелию, могут генерировать простагландин-эндопероксиды на близком расстоянии от поверхности эндотелия, увеличивая формирование простациклина и скопление пластинок; такой механизм позволяет пластинкам участвовать в восстановлении поврежденного эндотелия (В. К. Вашкинель, М. Н. Петров, 1982; S. Moneada, J. Vane, 1979; J. Vermylen, M. Verstraete, 1981, 1984).

#### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СОХРАНЕНИЯ КРОВИ В ЖИДКОМ СОСТОЯНИИ

Одной из физиологических функций системы гемостаза является сохранение крови в жидком состоянии. В нормальных условиях жизнедеятельности организма кровь не свертывается, так как к неизмененному эндотелию тромбоциты и другие форменные элементы крови не прилипают и не разрушаются, что связано с отсутствием чужеродной поверхности, наличием одинакового отрицательного заряда у эндотелия и тромбоцитов (Z-потенциала), антикоагулянтными свойствами неповрежденного эндотелия, присутствием в крови факторов в виде неактивных проферментов, которые могут запустить процесс свертывания крови только при их активации, мощной системы противосвертывающих механизмов, противодействующих свертыванию крови. Важную роль также играет сбалансированная нервная и гуморальная регуляция коагуляционного и фибринолитического гомеостаза в сосудистой стенке, в форменных элементах крови и в плазме отдельно и между собой.

Как видно из приведенных ранее данных, в сосудистой стенке, в форменных элементах крови и в плазме имеются все основные факторы или подобные им агенты, участвующие в процессе свертывания крови (прокоагулянты) и в его предотвращении (физиологические антикоагулянты и факторы фибринолиза). Изучение различных показателей системы гемостаза в норме, при ревматизме, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, системных заболеваниях соединительной ткани и других заболеваниях позволило выдвинуть положение о существовании обмена и динамического равновесия между агентами свертывания и фибринолиза сосудистой стенки, плазмы, тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов. Это равновесие мы назвали гемокоагуляционным гомеостазом (А. И. Грицюк, 1979, 1981—1984, 1988; А. И. Грицюк с соавт., 1982, 1986, 1987).

В норме гемокоагуляционный гомеостаз обеспечивает жидкое состояние крови, при патологии может нарушаться и приводить к локальным и генерализованным тромбозам и геморрагиям. Вполне понятно, что гемокоагуляционный гомеостаз находится под контролем саморегуляции со стороны периферических и центральных отделов нервной системы, а также гуморальных факторов. Регуляция системы гемостаза будет более подробно рассмотрена в конце главы.

Гемокоагуляционный гомеостаз как взаимодействие свертывающих и противосвертывающих свойств сосудистой стенки, плазмы и форменных элементов крови включает также простациклин-тромбоксановый баланс.

Внутренняя поверхность сосудов человека в норме не смачивается. Это является одним из необходимых условий, предупреждающих внутрисосудистое свертывание крови и сохраняющих кровь в жидком состоянии. Существует мнение, что эндотелий сосудов покрыт тонкой фибриновой пленкой, постоянно образующейся и разрушающейся. Эта пленка уменьшает вязкость и свертываемость крови, препятствует прилипанию форменных элементов крови к стенке и облегчает кровообращение. Таким образом, речь идет о постоянном микросвертывании крови и фибринолизе, о существовании в норме определенного равновесия между образованием фибрина и удалением его из сосудистого русла (Д. М. Зубанов, 1961, 1962, 1966, 1975, 1978; А. А. Маркосян, 1965; М. С. Мачабели, 1967; Б. А. Кудряшов, 1968; Т. Astrup с соавт., 1956, 1958, 1960; S. Coccheri и Т. Astrup, 1960; S. I. Conen, R. Warren, 1961, и др.).

Действительно, в процессе жизнедеятельности организма происходит постоянное разрушение клеточных элементов крови, тканей, поступление в кровь тромбопластических агентов и образование тромбина. Небольшие его количества в циркулирующей крови были обнаружены Д. М. Зубановым (1961, 1962). Факторы свертывания крови и фибринолиза под действием стимула могут по-

ступать из сосудистой стенки (В. В. Альфонсов с соавт., 1963, 1967; Б. И. Кузник с соавт., 1964—1969, 1974; Ю. П. Никитин с соавт., 1966—1969; В. П. Мищенко, 1968, 1969, 1972; Г. В. Андреев, 1984, и др.).

Даже в случае микросвертывания крови в отдельных участках гемоконкуляции (что в настоящее время допускается) образующиеся сгустки легко разрушаются.

**Физиологическая антисвертывающая система Б. А. Кудряшова.** Проблема регуляции жидкого состояния крови в кровяном русле — наиболее сложная и дискуссионная в учении о свертывании крови.

А. А. Шмидт (1875, 1892) полагал, что жидкое состояние крови в сосудах есть результат равновесия между противоположными влияниями веществ, активирующих и тормозящих свертывание. Он считал, что в организме наряду со свертывающей системой имеется еще антагонистическая система, предотвращающая образование сгустков в кровотоке. Вслед за этим была сформулирована теория «равновесия» между свертывающими и противосвертывающими компонентами крови (Р. Morawitz, 1904, 1905). Принцип равновесия между имеющимися в крови естественными антикоагулянтами и свертывающими кровяными агентами был положен в основу физиологического механизма сохранения крови в сосудистом русле в жидком состоянии (кровь не свертывается, так как в ней содержится относительный избыток естественных антикоагулянтов).

Разновидностью теории «равновесия» является теория «динамического равновесия» между свертыванием крови и фибринолизом (Т. Astrup, 1958), теория «гемостатического баланса» с постоянным фибринообразованием на внутренней поверхности сосуда и фибринолизом фибриновой пленки (Т. Astrup, 1960; А. L. Copley, 1963; M. Stafford, 1964).

Приведенные выше теории, как считают Б. А. Кудряшов и его сотрудники (Б. А. Кудряшов с соавт., 1958, 1959—1967, 1986; Б. А. Кудряшов, 1960—1962, 1969, 1975—1982; Г. В. Андреев, 1966, 1967, 1977, 1979, 1981, 1982; Т. М. Калишефская, 1968, 1982, и др.), основаны преимущественно на изучении факторов свертывания *in vitro*.

Не ясно, почему при наличии в циркулирующей крови здорового организма всех свертывающих факторов, в том числе фибриногена, необходимых для осуществления свертывания, и при реальной возможности активации фактора Хагемана, а также в условиях постоянного тромбогенеза свертывание крови в сосудах не наступает и организм не погибает от тромбоза.

На этот вопрос отвечают многочисленные исследования Б. А. Кудряшова и его сотрудников, результаты которых позволили сформулировать положение о существовании в организме противосвертывающей системы, рефлекторно реагирующей на появление

тромбина в кровяном русле и выключающей при этом свертывающий механизм. Временное торможение или выключение этой системы ведут в случае появления тромбина в циркулирующей крови к внутрисосудистому тромбообразованию.

Теория Б. А. Кудряшова содержит ряд противоречивых моментов, имеющих отношение к тромбообразованию, однако она является большим шагом вперед по сравнению со старыми представлениями о механизмах, лежащих в основе сохранения крови в жидком состоянии, возникновении тромбозов и геморрагий.

Б. А. Кудряшов допускает, что противосвертывающая система в организме не едина, а состоит из двух систем. Первая антисвертывающая система выполняет функцию нейтрализации тромбина в циркулирующей крови, когда тромбин достигает незначительной концентрации при медленном его образовании. Блокада процесса тромбиногенеза происходит через посредство взаимной инактивации тромбина и фактора VIII. Тромбин также под непосредственным воздействием плазменного антитромбина разрушается и удаляется из плазмы. При достижении пороговой концентрации тромбина реализуется рефлекторно-гуморальный акт второй противосвертывающей системы, создающей временный, но достаточно мощный антикоагулянтный и фибринолитический фон в кровеносном русле, обеспечивающий естественную профилактику против тромбообразования и сохраняющий нормальную циркуляцию крови.

Доказано, что естественное возбуждение второй противосвертывающей системы является следствием прямого или опосредованного действия тромбина на хеморецепторы кровеносного русла. Первичный центр системы находится в ретикулярной формации продолговатого мозга. В принципе эффекторный акт системы характеризуется выбросом в кровяной ток из тканевого депо гепарина и плазминогена. Блокада внутрисосудистого свертывания крови возникает прежде всего вследствие рефлекторного обогащения циркулирующей крови гепарином, немедленно вступающим в реакцию с комплексом образования с белками плазмы, главным образом с фибриногеном. Комплекс фибриноген—гепарин (ФГ) не свертывается в присутствии тромбина и обладает хорошо выраженными антикоагулянтными свойствами, не только препятствуя образованию агрегатов фибрина и растворяя их, но и ингибируя их стабилизацию фактором XIII. Присущая комплексу ФГ ферментативная литическая активность сохраняется в среде, обогащенной антиплазмином или эпсилон-аминокапроновой кислотой (ЭАКК).

По-видимому, указывает Б. А. Кудряшов (1975), комплекс ФГ является одним из основных гуморальных агентов второй противосвертывающей системы, возникающих при ее возбуждении и обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови в присутствии тромбина. При реакции напряжения, сопровождающейся выделением в кровяной ток относительного избытка адреналина, через по-

средство альфа-адренергических рецепторов возбуждается вторая противосвертывающая система, что опосредованно обусловлено тромбиногенезом. При этом помимо комплекса ФГ образуется комплекс адреналин—гепарин (АДГ), блокирующий специфические физиологические свойства адреналина и способствующий литической и ингибирующей стабилизации активности фибрина, подобно комплексу ФГ. Было показано, что комплекс АДГ закономерно возникает в крови подопытных животных, находящихся в состоянии стресса, или в крови молодых людей при интеллектуальном и эмоциональном напряжении.

Клиренс тромбопластина и тромбина осуществляется также первой противосвертывающей системой, при этом ретикулоэндотелиальной системой поглощаются не только тромбопластин и тромбин, но также частицы фибрин-мономера, возникающие при появлении тромбина, но не превращающиеся в тромбин-полимер благодаря возбуждению второй противосвертывающей системы, ведущему к появлению комплексных соединений гепарина в крови. Клиренс же тромбина, появляющегося в системной циркуляции, весьма ускоряется агентом противосвертывающей системы гепарином, который, помимо других соединений, образует в кровотоке комплекс тромбин—гепарин, который абсорбируется печенью.

Появление в кровяном русле пороговой концентрации плазмина, подобно тромбину, вызывает рефлекторный ответ организма. Однако этот ответ имеет диаметрально противоположную направленность, так как он обеспечивается свертывающей системой крови. Рефлекторно-гуморальная реакция, связанная преимущественно с деятельностью симпатического отдела вегетативной нервной системы, приводит к выбросу в кровяной ток гуморальных агентов, активирующих свертывающую систему крови.

Таким образом, в основе физиологического механизма нервной регуляции свертывающего и противосвертывающего потенциалов крови находится хеморецепция кровеносного русла. Рецепторы возбуждаются двумя ключевыми агентами свертывающей и противосвертывающей систем — ферментами тромбином и плазмином. Эти ферменты через соответствующие рефлекторные механизмы обеспечивают стационарное состояние системы гемостаза в организме.

Понимание роли ферментативной фибринолитической (плазминовой) системы в регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания имеет принципиальное значение. Фактические данные свидетельствуют о том, что при возбуждении второй противосвертывающей системы в кровяной ток выделяется активатор плазминогена. Однако не меньшее значение имеет другая форма активации как ферментативной, так и ферментативной фибринолиза, опосредованного через возбуждение второй противосвертывающей системы. Рефлекторное выделение гепарина в кровяной ток завершается комп-

лексобразованием, в процессе которого, помимо возникновения комплексов ФГ, АДГ и др., образуется комплекс антиплазмин—гепарин (АПГ).

Комплекс АПГ обладает только частью свойств физиологических растворителей нестабилизированного фибрина и теряет антиплазминовую активность; таким путем, как считает Б. А. Кудряшов, по-видимому, устраняется часть плазминного антиплазмينا при возбуждении второй противосвертывающей системы. Еще большее значение в активации плазминовой системы имеет комплекс плазминоген—гепарин (ПГГ) и, в случае достаточного содержания активного плазмينا,— комплекс плазмин—гепарин (ПГ). Эксперименты, проведенные в лаборатории Б. А. Кудряшова, показали, что в начальной фазе комплексообразования возникают комплексы ФГ и ПГГ, лимитирующие агрегацию фибрин-мономера и лизирующие нестабилизированный фибрин в присутствии свободного антиплазмينا или ЭАКК. Комплекс же ПГ приобретает свойства, отличающие его от свободного плазмина: он лизирует фибрин, в том числе стабилизированный фактором XIII, в среде, обогащенной антиплазмином или ЭАКК.

Следовательно, при возбуждении второй противосвертывающей системы, ведущей к комплексообразованию с гепарином, энзиматическая фибринолитическая система опосредованно, через функцию этой системы, вовлекается в процесс, направленный на осуществление естественной профилактики тромбообразования, а в случае возникновения сгустков фибрина — к их лизису в среде, богатой антиплазмином.

Как показали экспериментальные исследования, в здоровом организме изменения гемостатической функции внутренней среды, возникающие вследствие возбуждения второй противосвертывающей системы, носят временный характер. В зависимости от степени развнвающейся реакции концентрации возникающих комплексов соединений и время их диссоциации варьируют в более или менее значительных пределах. Однако, как правило, у подопытных здоровых животных возвращение системы в стационарное состояние, близкое к исходному, завершается за несколько десятков минут. В патологических же условиях при различных вариантах дисфункции второй противосвертывающей системы возможно возникновение тромботических осложнений, геморрагий или их сочетание.

Таким образом, заключает Б. А. Кудряшов, в основе физиологической регуляции жидкого состояния крови и свертывания лежат единство и взаимопротиворечивое взаимодействие двух систем — свертывающей и противосвертывающей, составляющих в эволюционном отношении единый регуляторный физиологический механизм.

1. Под термином «гемостаз» понимается совокупность физиологических, биохимических и биофизических процессов, завершающихся остановкой кровотечения. В этой реакции принимают участие различные соединения, находящиеся в плазме, форменных элементах крови и тканях. Принято различать два механизма гемостаза: 1) сосудисто-тромбоцитарный — первичный, или микроциркуляторный; 2) процесс свертывания крови и фибринолиза — вторичный, или макроциркуляторный (Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1974; З. С. Баркаган, 1975, 1980; В. П. Балуда с соавт., 1980; Е. П. Иванов, 1983, и др.).

2. Сосудисто-тромбоцитарный — первичный, или микроциркуляторный, гемостаз обеспечивает остановку кровотечения из мелких сосудов — прекапиллярных и терминальных артериол, метаартериол, прекапилляров, истинных капилляров и венул. Физиологические механизмы остановки кровотечения при сосудисто-тромбоцитарном гемостазе обеспечивают: 1) временный сосудистый спазм, сопровождающийся прекращением кровотечения; 2) адгезивность, агрегацию и вязкий метаморфоз тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки; 3) уплотнение и сокращение тромбоцитарной пробки (Н. Е. Arbors, D. Bergquist, 1975; A. Hattori, Ch. Jinho, 1976, и др.).

Основное значение для гемостаза в зоне микроциркуляции имеет образование тромбоцитарной пробки.

В капиллярах и других сосудах микроциркуляторного русла сосудистый спазм, значительно снижающий объем кровопотери, длится 2—3 мин, затем наступает дилатация поврежденного сосуда. При этом, однако, кровотечение не возобновляется, так как сосудистый компонент гемостаза подкрепляется тромбоцитарным.

Уже в первые секунды после травмы происходит адгезия (прилипание) тромбоцитов к краям поврежденного эндотелия и коллагеновым волокнам и начальная агрегация пластинок. Процесс усиливается под влиянием АДФ, выделяемой из поврежденного сосуда, и гемолизированных эритроцитов. Адгезии и начальной агрегации тромбоцитов способствуют адсорбция пораженным участком фибриногена, изменение Z-потенциала (разности электрического потенциала сосуда и тромбоцитов). В результате из тромбоцитов выделяются серотонин, адреналин и АДФ (собственная АДФ тромбоцитов). Это реакция освобождения первого порядка. АДФ усиливает агрегацию пластинок, а серотонин и адреналин — сокращение поврежденной сосудистой стенки. Агрегация тромбоцитов нарастает под влиянием адреналина, серотонина и АДФ, а также находящихся в плазме ионов кальция, магния, фибриногена и других плазменных факторов. Вначале образуется один слой адгезированных тромбоцитов, затем появляются выпячивания и прилипает

другой слой кровяных пластинок, к нему присоединяются новые слои, вследствие чего конгломерат из тромбоцитов быстро увеличивается. Первичная тромбоцитарная пробка легко проходима для крови, от нее отрываются агрегаты тромбоцитов, и жидкость просачивается наружу. Это фаза обратимой агрегации тромбоцитов. В дальнейшем наступает вязкий метаморфоз: тромбоциты теряют правильную форму, мембрана их истончается, гранулы и митохондрии выходят наружу, и тромбоцитарная пробка становится непроеходимой для тока крови. Это фаза необратимой агрегации тромбоцитов.

Наряду с процессами адгезии и агрегации тромбоцитов из поврежденных тканей и эндотелия выделяется тканевый тромбопластин (III фактор свертывания). При его взаимодействии с VII, IV, X и V факторами, а затем и с протромбином (фактором II) образуется тромбин. Следов тромбина недостаточно для свертывания крови, но благодаря ему начинаются важные реакции первичного гемостаза: тромбин действует на агрегаты тромбоцитов, переводит обратимую агрегацию тромбоцитов в необратимую; необратимая агрегация сопровождается реакцией освобождения второго порядка, вследствие которой возникают гидролазы, АДФ в высокой концентрации и вазоактивные вещества (серотонин, адреналин, нор-адреналин). Благодаря воздействию этих веществ формируется белый тромбоцитарный тромб (см. рис. 7).

Как уже отмечалось, тромбоциты при контакте с сосудистой стенкой (прилипанию) выделяют эндопероксид, который в месте повреждения под действием фермента тромбоксансинтетазы превращается в тромбоксан  $A_2$  — мощный вазоконстриктор и агент агрегации тромбоцитов. Он обеспечивает почти немедленное освобождение содержимого гранул тромбоцитов, т. е. реакцию освобождения ряда высокоактивных агентов, которые инициируют процесс свертывания крови. Таким образом, в осуществлении реакции освобождения тромбоцитов и в первичном тромбоцитарно-сосудистом гемостазе принимает участие также тромбоксан.

В процессе остановки кровотечения важную роль играет необратимая агрегация тромбоцитов, заканчивающаяся в случае появления тромбина их вязким метаморфозом. Под действием тромбина кровяные пластинки склеиваются в агрегаты, объединяясь между собой при помощи мостиков. В дальнейшем тромбоциты плотнее прилипают друг к другу. Через 45—90 с часть тромбоцитов становится мутной, протоплазма набухает, тромбоциты как бы сдавливают друг друга. Некоторые тромбоциты при этом теряют гранулы. Альфа-гранулы тромбоцитов расщепляются на мелкие пузырьки, имеющие трехслойную оболочку. Эти скопления постепенно продвигаются к периферии тромбоцита и выталкиваются в окружающую среду. В дальнейшем тромбоциты истончаются и удлиняются, плотно прилипают друг к другу, в промежутках между ними

располагаются нити фибрина. Часть тромбоцитов в результате вязкого метаморфоза лизируется, у других обнаруживаются повреждения в мембране. В результате вязкого метаморфоза тромбоцитарная пробка уплотняется и становится непронцаемой для тока крови.

Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974) важную роль в осуществлении первичного микроциркуляторного гемостаза отводят также эритроцитам, их агрегации и особенно изменению формы. Двояковогнутый диск эритроцита обладает способностью вытягиваться и изменять свою форму при прохождении через капилляр. При набухании эритроцита или его сморщивании эта способность утрачивается, что затрудняет или блокирует продвижение крови через истинные капилляры.

Таким образом, микроциркуляторный гемостаз осуществляется в основном клеточными (эндотелием, тромбоцитами) и сосудистыми факторами. Свертывающая система крови не успевает включиться в полном объеме. Сформировавшийся белый тромбоцитарный тромб, подвергшийся вязкому метаморфозу и ретракции, надежно стягивает края поврежденного микрососуда, противостоит его дилатации и не пропускает жидкую часть крови (Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1974; Е. П. Иванов, 1983).

**3.1 Вторичный, или макроциркуляторный, гемостаз.** В сосудах более крупного калибра, несмотря на их более длительный спазм (до 2 ч), образовавшийся тромбоцитарный тромб не может противостоять расхождению краев поврежденного сосуда и обеспечить надежный гемостаз. Вслед за первичным гемостазом начинается вторичный, макроциркуляторный, гемостаз, который обеспечивается функцией системы свертывания крови как составляющей части системы гемостаза. Свертывание крови происходит за счет активируемых факторов плазмы, ферментных элементов крови и тканей. Формируется красный кровяной тромб, которым заканчивается нужный гемостаз.

Основы современной ферментативной теории свертывания крови были сформулированы А. А. Шмидтом (1892—1895) и Р. Могавитц (1904—1905). Процесс свертывания крови схематически можно было представить следующим образом:

1. Протромбин + тромбокиназа +  $Ca^{2+}$  → тромбин
2. Фибриноген + тромбин → фибрин.

К настоящему времени получено много новых фактов, и процесс свертывания крови представляется весьма сложным. Рассматривая отдельные факторы свертывания крови и фибринолиза плазмы, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и сосудистой стенки, мы рассматривали их участие в различных фазах процесса гемокоагуляции. Поэтому в настоящем разделе мы остановимся на современных схемах общего процесса свертывания крови, приводящего к формированию тромба, обеспечивающего вторичный, или макроциркуляторный, гемостаз.



1983, и др.), в процессе свертывания крови можно выделить следующие фазы: I — протромбинообразование (контактно-калликреин-кининово-каскадная активация); II — тромбинообразование; III — фибринообразование; IV — посткоагуляционная фаза.

Из приведенной схемы свертывания крови видно, что в настоящее время различают два механизма активации свертывания крови. Первый путь называется внешним, поскольку он запускается при поступлении из тканей в кровь тканевого тромбопластического фактора (фактора III). Этот фактор вступает во взаимодействие с фактором VII и при участии ионов кальция быстро образует активатор фактора X, который и является основной частью протромбиназы, поскольку трансформирует протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa).

Второй путь активации свертывания крови называется внутренним, так как его запуск осуществляется за счет внутренних ресурсов крови и плазмы (кровяного тромбопластина). Такое свертывание наблюдается, когда кровь, извлеченная из сосудистого русла, свертывается в пробирке. Запуск этого внутреннего механизма начинается с активации фактора XII (фактора Хагемана) под влиянием контакта с чужеродной (смачиваемой) поверхностью. В организме активация может начаться при контакте с поврежденной сосудистой стенкой (коллагеном и другими структурами), с измененными клеточными мембранами, под влиянием некоторых протеаз и адреналина, иммунных комплексов, насыщенных жирных кислот, холестерина и триглицеридов, эндотоксинов, бактериальных липопротеидов и других веществ, а вне организма — при контакте с чужеродной поверхностью — стеклом, нгламн, кюветами и т. д. Для этой активации ионы кальция не нужны.

Наиболее важным активатором контактного фактора считается калликреин. Появившийся в результате контактной активации фактор XIIa активирует прекалликреин, фактор XI и проактиватор плазминогена, калликреин переводит фактор VII в активную форму (фактор VIIa), а также превращает кининоген (фактор Фитцджеральда) в кинин. Под влиянием фактора XIIa, кинина, фактора III и ионов кальция фактор XI трансформируется в фактор XIa. Последний активирует фактор IX. Фактор IXa вместе с факторами IV и III, объединив в единый комплекс фактор VIII, который связан с фактором Виллебранда, приобретает способность превращать фактор X в фактор Xa.

Комплекс факторов Xa, III и IV способен превратить протромбин в тромбин, поэтому называется протромбиназой.

Внешний и внутренний пути появления протромбиназы, как правило, идут параллельно, так как травма всегда сопряжена с активацией внутрисосудистой и тканевой систем протромбиназообразо-

вания. Появлением протромбиназы (активного тромбопластина) завершается I фаза свертывания крови.

Протромбиназа вместе с факторами коагуляции V, VII, X и IV трансформирует фактор II (протромбин) в фактор IIa (тромбин). Этим завершается II фаза свертывания крови.

Тромбин отщепляет от молекулы фибриногена два фибринопептида A и B и переводит его в фибрин-мономер. Молекулы последнего, полимеризуясь, превращаются в фибрин-полимер, или растворимый фибрин (фибрин S. soluble fibrin). Сетка фибрин-полимера вместе с форменными элементами крови формирует красный (кровяной) сгусток. Тромбин, кроме того, активирует фактор XIII в фактор XIIIa. Последний стабилизирует фибрин и превращает его в стабилизированный, или нерастворимый (вернее, медленно и ограниченно растворимый), фибрин i (insoluble fibrin), составляющий основу кровяного сгустка.

Наиболее сложна и длительна I фаза свертывания крови. Она занимает 4,5—6,5 мин, II и III фазы менее сложны и занимают всего 2—5 с.

Далее наступает IV (посткоагуляционная) фаза, в которой происходит ретракция сгустка и формируется окончательный тромб (сгусток). В физиологических условиях в эту фазу включается также фибринолиз, и сгусток подвергается растворению.

Как указывает З. С. Баркаган (1980), в последних схемах свертывания отражено образование следующих основных комплексов: комплекс 1: факторы XIIa + XI + фосфолипид = активация фактора XI; комплекс 1a: фактор III + фактор VII + Ca<sup>2+</sup> = активатор фактора X по внешнему механизму; комплекс 2: факторы IXa + VIII + Ca<sup>2+</sup> + фосфолипид = активатор фактора X по внутреннему механизму; комплекс 3: факторы Xa + V + Ca<sup>2+</sup> + фосфолипид = активатор протромбина (протромбиназа).

#### РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

Регуляция процесса свертывания крови и фибринолиза представляется весьма сложной. В ней участвуют центральная и периферическая нервная системы, эндокринные и гуморальные факторы.

Система гемостаза тесно связана с протеолитической, кининовой и простагландиновой, иммунной и другими системами организма (Б. И. Кузник с соавт., 1969; А. И. Грицюк, 1973; К. Н. Веремеенко с соавт., 1988; А. Н. Ложкина, 1988, и др.). Эти системы также принимают участие в физиологическом и патологическом процессе гемостаза.

А. А. Маркосян (1966) допускает наличие трех уровней регуляции процесса свертывания крови: клеточного, подкоркового и кор-

кового. Каждый из этих уровней регуляции достаточно сложен, включает различные звенья и выполняет определенную роль в регуляции гемокоагуляции и фибринолиза. В целостном организме это гемокоагуляционный гомеостаз.

Ранее нами была рассмотрена противостертивающая система Б. А. Кудряшова, обосновывающая регуляторные механизмы, лежащие в основе сохранения крови в жидком состоянии, возникновения тромбозов или кровотечений при выходе системы из-под контроля.

Новую концепцию регуляции процессов свертывания крови и фибринолиза выдвинул О. К. Гаврилов (1981, 1982, 1983). Им сформулированы положения о функциональной системе регуляции агрегатного состояния крови (системе РАСК), которые сводятся к следующему.

1. Система РАСК обеспечивает поддержание жидкого состояния крови, своевременное восстановление стенок капилляров и сосудов, поврежденных в результате нормального функционирования органов и систем. Одновременно эта система поддерживает на адекватном уровне факторы свертывания крови на случай катастрофы — разрыва сосуда, повреждения органов и тканей.

2. Конечным результатом действия системы РАСК, регулирующим ее состояние, является гемостатический потенциал, адекватный внешним и внутренним условиям существования организма.

3. По морфологической структуре система РАСК представляет собой комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимоотношения, несмотря на их противоположный характер, приобретают характер взаимодействия для получения фокусированного полезного результата — гемостатического потенциала крови, обеспечивающего сохранение жидкого состояния или свертывание крови. Этот комплекс включает: а) центральные органы; б) периферические образования; в) местные и г) центральные регуляторы. Компоненты системы РАСК отличаются друг от друга структурой, тканевой принадлежностью и химическим составом.

4. Система РАСК объединяет иерархию подсистем, которые контактируют на уровне результатов действия каждой из подсистем предыдущего уровня.

5. Система РАСК в терминологическом отношении является открытой системой. Открытая система находится в стационарном состоянии и не может переходить в состояние равновесия. Переход в состояние равновесия характерен для закрытых систем. При этом энтропия достигает максимума, т. е. система утрачивает работоспособность.

6. Оптимальный уровень гемостатического потенциала программируется в центральной нервной системе акцептором действия на основе афферентного синтеза.

7. Основное внутреннее противоречие в развитии процессов регуляции агрегатного состояния крови заключается в том, что

сама величина отклонения агрегатного состояния крови от необходимого оптимального уровня приводит в действие регулирующие устройства, которые обеспечивают уменьшение этого отклонения (отрицательная обратная связь).

8. Гемостатический потенциал в каждом участке кровотока может быть положительным, отрицательным или нейтральным. При этом количественные показатели факторов системы РАСК разнообразны. Нейтральный гемостатический потенциал устанавливается как при низких показателях факторов системы РАСК, так и при максимально высоких.

9. Огромный фактический материал, накопленный к настоящему времени клинической гемостазиологией, свидетельствует о том, что система РАСК мозаична, т. е. гемостатические потенциалы в различных участках кровотока и органах неодинаковы. Необходимо подчеркнуть, что это естественное, нормальное состояние функциональной системы РАСК. Различные ее участки по-разному и на разных уровнях определяют необходимый гемостатический потенциал циркулирующей крови.

## Глава II

### СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В ПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА

Нарушения в системе гемостаза могут быть причиной возникновения опасных для жизнедеятельности организма осложнений — тромбозов и геморрагий.

#### СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА, ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

Внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование играют большую роль в патогенезе многих заболеваний.

Тромбоз — местное образование сгустков крови, полностью или частично закрывающих просвет сосуда и приводящих к нарушению кровообращения, развитию ишемии и некрозов — инфарктов органов. Под эмболией понимают занос в различные сосудистые бассейны частиц тромбов или тканей, воздуха и т. д. Исход эмболии такой же, как и тромбоза, — ишемия и некроз ткани. Отличительной особенностью эмболии является очень быстрое (бурное) развитие клинической картины, тогда как при тромбозе возможно сравнительно постепенное и менее бурное начало.

Однако в клинике, к сожалению, и сейчас не всегда возможно дифференцировать тромбозы и эмболии, в связи с чем широко употребляются термины «тромбоэмболия», «тромбоэмболические ос-

ложения». Под ними понимаются главным образом тромботический процесс, так как он встречается намного чаще, чем эмболия, источником которой в большинстве случаев являются внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование. При эмболии сосуда тромботическими массами и другими частицами местно развивается тромбоз, т. е. процесс протекает по типу эмболотромбоза.

Основными причинами тромбоэмболии являются сердечно-сосудистые заболевания, главным образом атеросклероз. При патологоанатомических вскрытиях у умерших от тромбоэмболических осложнений и их последствий в виде инфарктов в многопрофильной клинической больнице атеросклероз и гипертоническую болезнь обнаруживают в 42 % случаев, эндокардиты и пороки сердца — в 30 %, хирургические заболевания — в 8 % случаев. В последние годы тромбоэмболические осложнения при атеросклерозе наблюдаются в 74 % случаев, при пороках сердца — в 64 %, при инфекционном эндокардите — в 63 %, при ревматическом эндокардите и гипертонической болезни — в 56—60 %. Тромбы в полостях сердца составляют не менее 20 % всех случаев тромбоэмболий, обнаруживаемых на вскрытии у умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Второе место занимает тромбоэмболия легочной артерии и ее разветвлений, которая встречается во многих клиниках (терапевтической, хирургической, травматологической, акушерско-гинекологической, урологической), являясь одной из довольно частых причин смерти. Реже встречаются тромбоэмболии сосудов почек и селезенки, мозга, брыжеечных сосудов, подвздошных артерий и артерий нижних конечностей. При ревматических и септических процессах тромбоэмболии в сосудах почек и селезенки встречаются чаще; при гипертонической болезни, атеросклерозе и ишемической болезни сердца наиболее часто обнаруживают коронаротромбоз с развитием крупноочаговых и трансмуральных инфарктов миокарда, а также тромбы и тромбоэмболии сосудов мозга.

Тромбозу часто предшествует внутрисосудистое макро- или микросвертывание крови. Эти процессы наблюдаются при стенокардии, особенно нестабильной, мелкоочаговом инфаркте миокарда, который часто переходит в крупноочаговый инфаркт миокарда (А. И. Грицюк, 1974, 1984, 1989; Н. А. Грацканский с соавт., 1988; С. И. Моисеев, 1988; Chr. W. Nattm с соавт., 1987; J. Fuchs с соавт., 1987; M. Moszevi с соавт., 1988). Циркулирующие и облитерирующие просвет сосуда агрегаты тромбоцитов уже на ранних стадиях нарушают коронарное кровообращение. Гемореологические нарушения усугубляются повышением агрегации эритроцитов (J. F. Stoltz, 1987). Включение в процесс плазменных факторов с образованием микро- или макросгустков крови, тромбов усугубляет коронарные нарушения; впоследствии возможно развитие острого инфаркта миокарда.

С внутрисосудистым свертыванием крови и тромбообразованием тесно связаны патогенез атеросклероза, расширение перинфарктных зон и т. д.

Наконец, внутрисосудистое свертывание крови является частью весьма сложного синдрома диссеминированного или локализованного, острого или хронического внутрисосудистого свертывания крови (см. раздел «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови»).

В 1967 г. В. П. Балуда на основании ряда экспериментальных данных сформулировал принятое в настоящее время многими исследователями положение о возможности возникновения двух различных процессов: внутрисосудистого свертывания крови — образования сгустков крови, не прикрепленных к сосудистой стенке, в основном вследствие нарушений гемокоагуляции и фибринолиза, и внутрисосудистого тромбообразования — формирования сгустков крови, прикрепленных к сосудистой стенке, из-за повреждения ее внутренних слоев и гемокоагуляционных нарушений. В обоих случаях возможна окклюзия сосуда, и ее последствия могут быть одинаковыми, хотя сгусток, образовавшийся при внутрисосудистом свертывании крови, обычно более рыхлый (состоит в основном из нестабилизированного фибрина), чем сгусток, образовавшийся при внутрисосудистом тромбообразовании (состоит в основном из стабилизированного фибрина). Первый может подвергаться спонтанному эндогенному фибринолизу, легко и быстро лизироваться под влиянием лекарственных тромболитических средств; второй спонтанному фибринолизу, как правило, не поддается, труднее лизируется препаратами тромболитического действия.

Наблюдающаяся мозаичность клинических проявлений тромбоэмболии, различная эффективность терапевтических воздействий, в том числе и тромболитических средств, очевидно, в определенной степени обусловлены преобладанием того или иного процесса. Можно предположить, что в различных сосудистых бассейнах (или даже в одном) одновременно происходит и внутрисосудистое свертывание крови, и внутрисосудистое тромбообразование. Возможен также переход одного процесса в другой.

В патогенезе тромбообразования, как известно, важную роль играет триада факторов Сенака—Вирхова: изменения в сосудистой стенке, нарушения в системе свертывания крови и замедление кровотока.

Доказано, что в патогенезе внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования играют роль изменения свертываемости крови в сторону гиперкоагуляции, а также фибринолиза в сторону угнетения. Признаки гиперкоагуляции в первую очередь связаны со снижением антикоагулянтной активности крови (за счет уменьшения количества антикоагулянтов и увеличения уровня их ингибиторов) и повышением содержания ингибиторов фибринолиза.

гиперкоагуляционный потенциал крови формируют также повышенная адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов, усиление прокоагулянтного звена гемокоагуляции, повышенная свертывающая и сниженная антисвертывающая активность клеточных элементов крови и сосудистой стенки.

На основании полученных нами данных (А. И. Грицюк, 1973, 1974, 1984, 1988; В. Г. Петрусь, 1974; А. И. Грицюк с соавт., 1976, 1980, 1983, 1987; В. И. Шигельский, 1977; В. Ф. Рогожкина, 1980; Н. В. Иванова, 1980, 1981; Л. Г. Карпович, 1984, 1985; П. А. Ангелуца, 1985; А. И. Ивашковский, 1986; Н. В. Сопина, 1987), результатов выполненных в 1990—1992 гг. работ по изучению эритроцитарных (Л. Л. Косюк) и тромбоцитарных факторов гемостаза (Н. Г. Васькова, М. И. Полтавец, М. А. Прошенко), влияния функциональной сосудистой пробы на активацию фибринолиза (М. И. Шевчук) у больных гипертонической болезнью, острым инфарктом миокарда, ревматизмом, системными заболеваниями соединительной ткани и у практически здоровых лиц сформулировано положение о существовании в организме человека гемокоагуляционного гомеостаза. Под ним подразумевают относительное динамическое равновесие между прокоагулянтами, антикоагулянтами и фибринолитическими факторами плазмы, форменных элементов крови (тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов) и сосудистой стенки. Доказано, что между тромбоцитарными, эритроцитарными и плазменными профакторами и факторами, их ингибиторами (антипрофакторами, антифакторами) существуют обмен и динамическое равновесие, как и между сосудистой стенкой и плазмой крови. Благодаря форменным элементам крови, с одной стороны, и сосудистой стенке — с другой, происходят регуляция сохранения крови в жидком состоянии и ее свертывание. Это можно представить в виде схемы, на которой горизонтальные стрелки показывают обмен составляющих гемокоагуляционный гомеостаз компонентов между форменными элементами крови, плазмой и сосудистой стенкой, а вертикальные стрелки — характер возможных изменений (повышение, снижение содержания того или другого компонента гемокоагуляции или фибринолиза), а также разнообразие вариаций (рис. 8). Линия вокруг форменных элементов крови свидетельствует о наличии «атмосферы», состоящей из факторов гемокоагуляции и фибринолиза.

При ревматизме, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни наблюдаются корректирующие и некорректирующие отдельные звенья гемокоагуляционного гомеостаза изменения, которые могут привести к выравниванию измененного баланса или к его еще большему нарушению; при этом возможно возникновение тромботических или геморрагических осложнений.

Изменения, корректирующие гемокоагуляционный гомеостаз, обычно разнонаправленны в плазме и в форменных элементах кро-

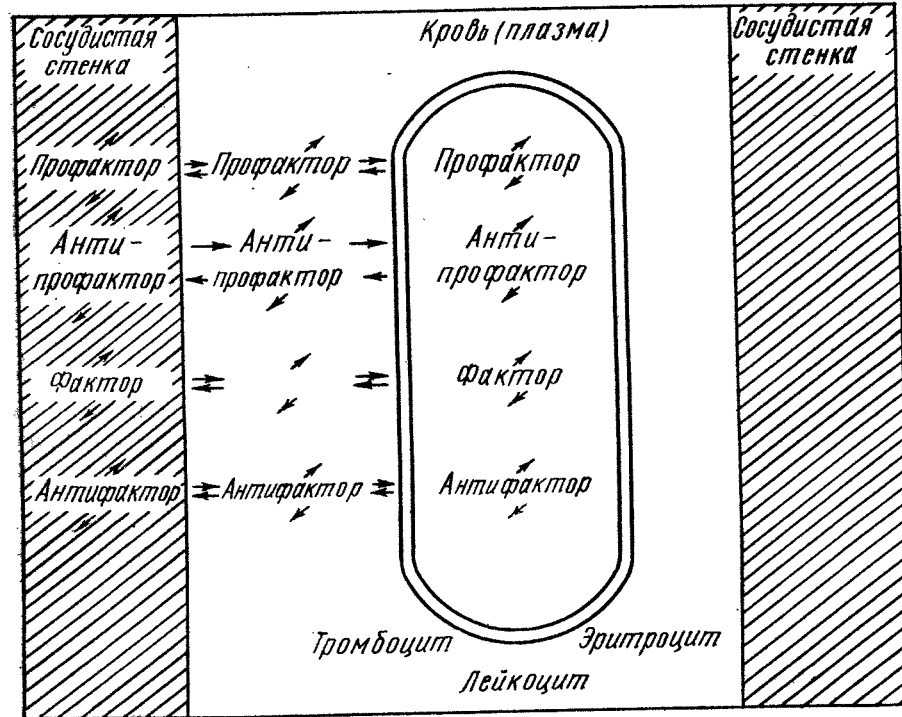


Рис. 8. Схема взаимодействия различных звеньев гемокоагуляционного гомеостаза и возможные варианты нарушений в сосудистой стенке крови

ви (гиперкоагуляционные изменения в плазме корректируются по тем же тестам и факторам гипокоагуляционными изменениями в тромбоцитах, эритроцитах); изменения, не корректирующие гемокоагуляционный гомеостаз, — однонаправленны (гипер- или гипокоагуляционные изменения в плазме усугубляются аналогичными изменениями в тромбоцитах, эритроцитах). Например, при ревматизме в тромбоцитах содержатся ингибиторы факторов протромбинового комплекса, которые снижают до нормы повышенное содержание этих факторов в бестромбоцитной плазме; тромбоциты обладают повышенной фибринстабилизирующей активностью при снижении ее в бестромбоцитной плазме, теряют антигепариновую активность при повышенной ее активности в плазме крови. Это корректирующие гемокоагуляционный гомеостаз изменения функциональных свойств тромбоцитов. Некорректирующие изменения представлены появлением в тромбоцитах факторов, повышающих толерантность к гепарину (усиливают признаки гиперкоагуляции плазмы по этому показателю), исчезновением в тромбоцитах фибринолитической

активности (увеличивают признаки выявляемого в плазме крови угнетения фибринолиза).

Эритроциты повышают свертывающий потенциал плазмы крови в условиях ее гиперкоагуляции (некорректирующие гемокоагуляционный гомеостаз изменения) и корректируют его в условиях гипокоагуляции.

Аналогичные, но отличающиеся в деталях изменения наблюдаются у больных острым инфарктом миокарда, хронической ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, системной красной волчанкой и ревматоидным артритом.

У больных со всеми рассматриваемыми выше заболеваниями при функциональной сосудистой пробе (исследование венозной крови до и после наложения на плечо манжетки) довольно часто отмечается не только уменьшение степени или отсутствие повышения фибринолиза, но и более значительное нарастание признаков гиперкоагуляции крови. Этим демонстрируется функциональная взаимосвязь факторов гемокоагуляции и фибринолиза, сосудистой стенки и плазмы.

Нарушения гемокоагуляционного гомеостаза как патогенетического фактора внутрисосудистого свертывания крови должны касаться лишь плазменных и клеточных (тромбоцитарных, эритроцитарных, а возможно, и лейкоцитарных) факторов коагуляции и фибринолиза, в то время как внутрисосудистое тромбообразование при аналогичных или сходных изменениях крови является следствием прежде всего измененной сосудистой стенки.

Принято считать, что эти изменения могут быть первичными и одни из них, макроскопические, можно наблюдать невооруженным глазом, другие, микроскопические, ультрамикроскопические — только под микроскопом (например, изменения эндотелия), третьи — под электронным микроскопом (структурные изменения, например, разрушение выстилающей изнутри эндотелий фибриновой пленки). К образовавшейся чужеродной поверхности легко прилипают тромбоциты, начинается процесс их агрегации и разрушения, при котором высвобождается ряд активных веществ, индуцирующих агрегацию пластинок, и проферментов гемокоагуляции, происходит их активация в ферменты с последующим каскадом реакций свертывания крови. Под влиянием тромбина из фибриногена — постоянного компонента крови — образуется жидкий фибрин, или фибриноген Б, который физико-химическим путем превращается в нестабилизированный (рыхлый) фибрин. Последний под влиянием фибринстабилизирующего фактора переходит в стабилизированный (плотный) фибрин, который вместе с форменными элементами крови составляет основу внутрисосудистого тромба — сгустка крови, прочно прикрепленного к внутренней поверхности сосудистой стенки.

Ряд авторов, в том числе и мы, высказали мнение, что появление не только структурных, но и других (биохимических, электростатических) изменений сосудистой стенки может способствовать прилипанию к ее внутренней поверхности тромбоцитов и инициации свертывания крови. Речь идет о повышении в эндогенных слоях сосудистой стенки тромбопластической активности и снижении фибринолитической активности, т. е. о нарушении гемостатического баланса самой сосудистой стенки. Баланс этот может изменяться за счет нарушения обмена факторов свертывания крови и фибринолиза, их предшественников и ингибиторов между плазмой и сосудистой стенкой, т. е. за счет нарушения этого звена гемокоагуляционного гомеостаза.

При уменьшении отрицательного заряда эндотелия нарушается существующая разность электрического потенциала между эндотелием и форменными элементами крови, что также может привести к прилипанию тромбоцитов и их агрегации. Эти изменения имеют прямое отношение к нарушению гемокоагуляционного гомеостаза.

Приведенные данные показывают, как трудно, а часто даже невозможно разграничить патогенетические механизмы процессов внутрисосудистого свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования.

Такой вывод становится еще более очевидным, если рассмотреть процесс внутрисосудистого тромбообразования с позиций нарушения равновесия в содержании простаглицина и тромбосана. Оба эти вещества биологически активны, образуются из арахидоновой кислоты и относятся к простагландинам.

Основным источником всех классов простагландинов является арахидоновая кислота. Синтезируется она из фосфолипидов, а основным источником последних являются ненасыщенные жирные кислоты. Превращение арахидоновой кислоты в организме осуществляется под действием двух ферментов — липооксигеназы и циклооксигеназы. Под действием циклооксигеназы образуются циклические эдиперекиси, простагландины G<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>, которые в дальнейшем превращаются в тромбосан A<sub>2</sub> и простаглицин, простагландины D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>.

Тромбосан A<sub>2</sub>, образованный под действием фермента тромбосансинтетазы, очень нестабилен и превращается в стабильный продукт тромбосан B<sub>2</sub>. Тромбосан оказывает мощное вазоконстрикторное действие. Это сильнейший агрегирующий агент. Основным источником тромбосана являются тромбоциты.

Простаглицин, в отличие от тромбосана, образуется под действием фермента простаглицинсинтетазы, является мощным вазодилататором и дезагрегантом — самым сильным из всех известных эндогенных ингибиторов агрегации тромбоцитов. Простаглицин синтезируется сосудистой стенкой. Между содержанием тромбосана

и простацклинна существует равновесие. При его нарушении возможно снижение простацклинновой функции сосудистой стенки и повышенне тромбоксановой функции тромбоцитов. В случае изменения одного или обоих компонентов равновесие нарушается и образуется тромб.

Таким образом, гемокоагуляционный гомеостаз как взаимодействие свертывающих и противосвертывающих свойств форменных элементов крови и плазмы, форменных элементов крови и сосудистой стенки, плазмы и сосудистой стенки включает также простацклин-тромбоксановый баланс. Правда, предстоит еще выяснить характер нарушения последнего при различных заболеваниях и в течение одного и того же заболевания, продолжить исследования для уточнения характера нарушения отдельных звеньев гемокоагуляционного гомеостаза, определить место каждого нарушения в сложных патогенетических механизмах внутрисосудного свертывания крови и тромбообразования.

В настоящее время установлено, что кроме АДФ и тромбоксана  $A_2$  агрегацию тромбоцитов разной степени могут вызывать и другие агенты: тромбин, коллаген, адреналин, серотонин, ристомидин и др. Нами было показано (А. И. Грицюк, 1987), что у больных острым инфарктом миокарда наиболее резко выраженную агрегацию вызывает серотонин, менее выраженную — тромбин и наименее выраженную — АДФ (рис. 9). При этом наблюдались три типа изменений: норма, повышение и снижение агрегационной активности.

Таким образом, существуют различные виды агрегации тромбоцитов, какой из них и когда является начальным и всегда ли один и тот же, еще не выяснено; возможно, при различных заболеваниях и в течение различных периодов одного и того же заболевания инициаторами свертывания крови и тромбообразования являются не АДФ и тромбоксан  $A_2$ , а другие агреганты.

Нарушение кровообращения, несомненно, также влияет на патогенез внутрисосудного свертывания крови и тромбообразования, способствуя множественному их развитию, локализацию в местах наиболее замедленного кровотока. Однако при этом, как правило, наблюдаются также изменения гемостатических свойств крови и сосудистой стенки. Понятно, предпочтительнее отдавать последним двум факторам. Само же по себе замедление кровотока может, очевидно, привести лишь к стазу форменных элементов крови, обратимой их агрегации.

Следовательно, основным патогенетическим фактором внутрисосудного свертывания крови является изменение свойств крови (с возможным переходом во внутрисосудное тромбообразование), а внутрисосудного тромбообразования — изменения сосудистой стенки.

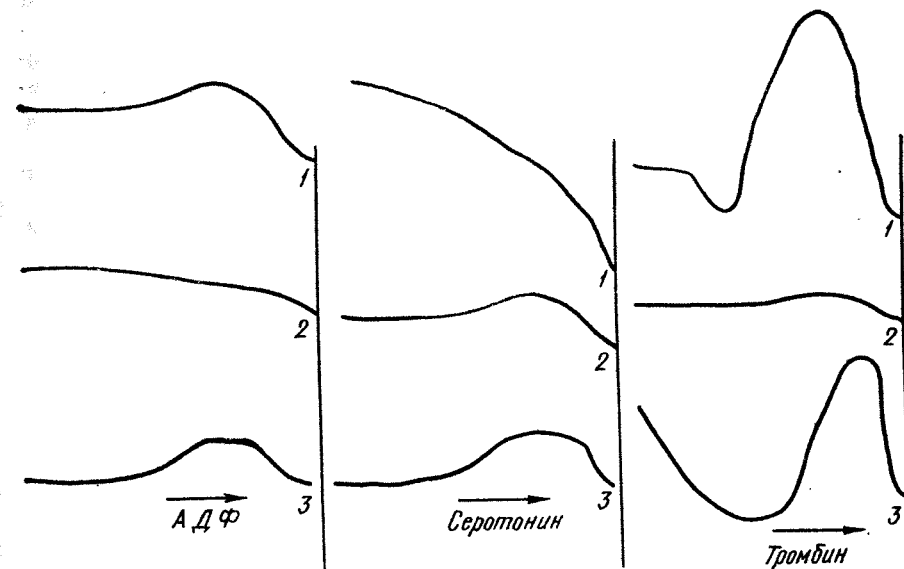


Рис. 9. Различные виды агрегации тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда в первые сутки заболевания. 1, 2 — агрегация тромбоцитов у больных, 3 — у донора

Высказывается мнение (В. П. Балуда, 1985) о различном патогенезе тромбообразования в артериях, венах и микроциркуляторном русле.

При артериальном тромбозе важная роль в тромбогенезе принадлежит повреждению сосудистой стенки, при венозном тромбозе и тромбозе микроциркуляторного русла — изменению состава и замедлению тока крови.

В наших исследованиях (А. И. Грицюк, В. З. Нетяженко, 1988) показано различие свертываемости крови и фибринолиза, агрегационной активности тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда в артериальном и венозном руслах.

АДФ-агрегация тромбоцитов более повышена в венозной крови, чем в артериальной, такая же закономерность наблюдается со стороны тромбин- и серотонин-агрегации тромбоцитов, хотя степень их увеличения выше, чем АДФ-агрегации. Другой тип отмечается при коллаген- и ристомидин-агрегации: оба типа агрегации выше в артериальной, чем в венозной крови.

Этот факт подтверждает различие механизмов гемокоагуляции в венозном и артериальном руслах гемоциркуляции, а значит, и в процессах внутрисосудного свертывания крови и тромбообразования.

Ж. Е. Ansel (1987) указывал, что тромбообразование в артериях связано с атеросклерозом, турбулентностью потока крови, тромбоцитозом, полицитемией, лейкостазом, изменением активности тромбоцитов; тромбообразование в венах — с варикозным расширением, гипотензией, снижением уровня антитромбина III, протеинов S и C, плазминогена, активаторов плазминогена.

В настоящее время атеросклероз, внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование, атерогенез и тромбогенез рассматриваются как патогенетически связанные в единую цепь процессы. Генетически не резистентные клетки сосудистой стенки — атеросциты — при значительном и длительном повышении содержания липопротеинов в крови фагоцитируют их. Перегруженные липидами атеросциты погибают, высвобождая липиды и вовлекая в процесс с поглощением кислорода другие атеросциты, поверхностные слои интимы утрачивают антитромбогенные свойства, становятся чужеродной поверхностью, к которой прилипают тромбоциты, и развивается внутрисосудистое тромбообразование. Наблюдаемое при этом повреждение эндотелия сосудов с обнажением коллагена приводит к образованию тромбина. Коллаген и тромбин активируют фосфолипазы A<sub>2</sub> и C, которые воздействуют на фосфолипиды с высвобождением арахидоновой кислоты. Последняя под влиянием циклооксигеназы трансформируется в нестойкие простагландины C<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>, из которых в сосудистой стенке образуется простаглицлин, в тромбоцитах — тромбоксан A<sub>2</sub>. Наблюдающееся при этом уменьшение образования простаглицлина и повышение тромбоксана A<sub>2</sub> приводит к развитию внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, коронарспазма, стенокардии и острого инфаркта миокарда (J. F. Mustard, M. H. Packham, 1975; L. A. Hagner с соавт., 1976; B. B. Weksler, 1981; H. Bricand с соавт., 1986, и др.).

Изучая противотромбогенные свойства эндотелиальной выстилки сосудов (антиагрегационные, антикоагулянтные и фибринолитические), которые у больных коронарным атеросклерозом значительно снижены, Е. И. Соколов с соавторами (1986) приходят к следующему заключению. На фоне сниженной противотромбогенной активности эндотелия могут создаваться условия для адгезии и агрегации тромбоцитов, образования и отложения фибрина на сосудистой стенке при появлении в сосудистом русле индукторов агрегации, например, адреналина, норадреналина, тромбина, при некоторых состояниях организма (стресс, травма, инфекция, прием некоторых лекарственных веществ). Изменения противотромбогенных свойств эндотелия сосудов, с одной стороны, могут потенцировать атеросклеротический процесс, с другой — быть основным звеном патогенеза внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и тромбогенеза. Авторы ссылаются на работы V. D'Angelo с соавторами (1978), R. I. Griglewski и A. Sczeklik (1981) и H. Sinzikger с соав-

торами (1983), в которых снижением антиагрегационных свойств стенки сосудов придается существенное значение в генезе атеросклероза. Фактор роста, выделяясь из адгезированных на стенке сосудов тромбоцитов, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосудов; это играет важную роль в атерогенезе. Внутрисосудистая активация системы гемостаза на фоне низкой антикоагулянтной и фибринолитической активности крови способствует формированию бляшек и окклюзии венечных артерий, а внутрисосудистая агрегация тромбоцитов — нарушению микроциркуляции. Нарушение атромбогенных свойств стенки сосудов, обусловленное снижением синтеза простаглицлина и активаторов плазминогена эндотелиальными клетками и их освобождения в кровь, авторы рассматривают как существенный фактор риска развития ишемической болезни сердца.

Р. М. Vanhoite, С. Boulanger (1988) выдвигают следующую гипотезу высокой частоты тромбоза и спазма венечных сосудов при атеросклеротическом поражении. В результате многочисленных экспериментальных исследований установлено, что агрегация тромбоцитов (Т), происходящая вблизи сосудистой стенки, вызывает сокращение сосуда. Подобные изменения происходят у разных видов животных (собак, крыс, свиней) и в разных сосудах (аорте, венечных артериях). С другой стороны, показано, что агрегация тромбоцитов вызывает сокращение только тех участков сосудов, в которых отсутствует эндотелий. В то же время при сохранении эндотелиального внутрисосудистого слоя перфузия тромбоцитов приводит к снижению сосудистого тонуса. Установлено, что тромбоциты содержат целый ряд вазоактивных веществ — адениновые нуклеотиды, серотонин, фактор активации тромбоцитов, вазопрессин. Интактные эндотелиальные клетки выделяют простаглицлин, который препятствует агрегации тромбоцитов, являясь одновременно вазодилататором. Указанные вазоактивные вещества, выделяясь из неагрегированных тромбоцитов, взаимодействуют со специфическими рецепторами эндотелиальной клетки. В результате этого взаимодействия стимулируется продукция факторов, снижающих тонус гладких мышц сосудистой стенки. Возникающая вазодилатация способствует удалению из сосудистого русла агрегатов тромбоцитов и образующихся тромбов. Кроме того, эндотелиальные клетки и базальная мембрана играют роль барьера, препятствующего непосредственному контакту тромбоцитов и вазоактивных веществ с гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Отсутствие или повреждение эндотелиального слоя не препятствует агрегации тромбоцитов, ведущей к образованию тромбов. Выделяющиеся при этом вазоактивные вещества, главным образом серотонин и тромбоксан, взаимодействуют непосредственно с гладкомышечными клетками сосудистой стенки, вызывая их сокращение.

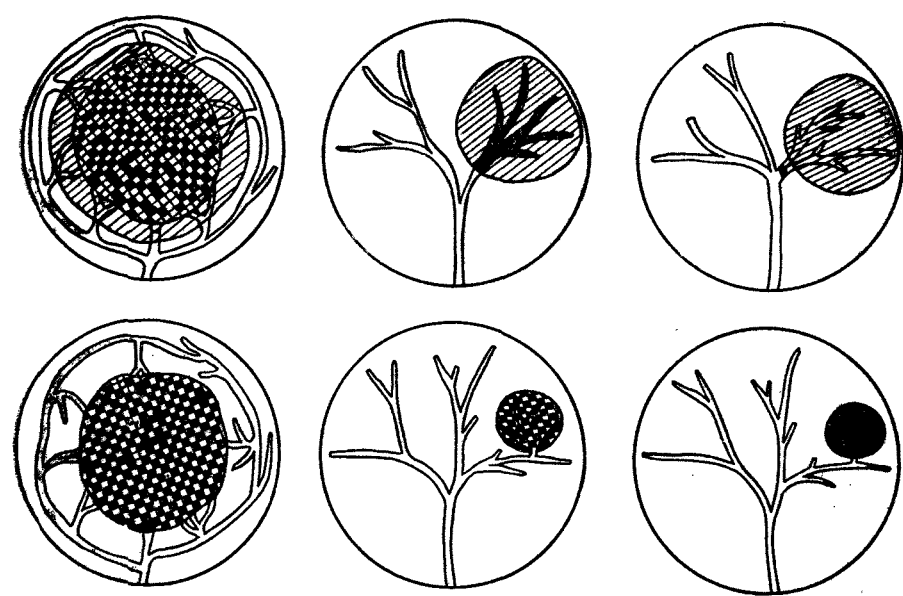


Рис. 10. Различные виды тромбоза

Различные виды тромбоза и перехода мелкоочагового некроза (или инфаркта миокарда) в крупноочаговый инфаркт миокарда приведены на рис. 10.

В результате исследования свертывания крови и тромбообразования при ишемической болезни сердца, других причин ее возникновения и связи различных факторов между собой, обтурирующего коронаротромбоза, вызывающего острое несоответствие коронарного кровообращения потребностям миокарда и приводящего к развитию инфаркта миокарда, мы выделили следующие патогенетические варианты внутрисосудистого свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования (А. И. Грицюк, 1984):

1. Быстро или медленно наступающая обтурация крупной ветви венечных артерий (или основного ствола) при внутрисосудистом свертывании крови (ВСК) или внутрисосудистом тромбообразовании (ВТ).

2. Локальное ВСК и (или) ВТ в мелкой ветви венечной артерии с быстрым или медленным развитием восходящего (асцендирующего) тромбоза (один из вариантов перехода мелкоочагового инфаркта миокарда в крупноочаговый).

3. Множественное ВСК и (или) ВТ в мелких близлежащих друг от друга ветвях венечных артерий со слиянием очагов повреждения и формированием крупноочагового некроза (также один из вари-

антов перехода мелкоочагового инфаркта миокарда в крупноочаговый).

4. Сочетание в различных вариациях трех приведенных выше чисто тромботических вариантов.

5. Сочетание тромботической окклюзии с коронарораспазмом или метаболическими расстройствами, которые могут быть вторичными, т. е. в качестве следования ВСК и ВТ, и первичными, т. е. в качестве причины ВСК и ВТ.

Аналогичным образом при атеросклерозе могут формироваться нарушения гемодинамики в различных сосудистых бассейнах с развитием окклюзионных тромбов и инфарктов органов.

Следует, однако, иметь в виду возможную мозаичность участия различных факторов тромбообразования в формировании внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза в связи с тем, что тромботический процесс может развиваться при различных и не всегда сходных поражениях сосудистой стенки, изменениях различных звеньев (сосудистого, плазменного и клеточного) гемокоагуляционного гомеостаза, в венозном и артериальном руслах, в сосудах мелкого и крупного калибра, носить нисходящий и восходящий характер.

С учетом характера изменений основных факторов тромбообразования (системы гемостаза, сосудистой стенки и гемодинамики), частоты тромботических осложнений в различные периоды заболеваний у больных терапевтического профиля могут быть выделены следующие основные клинические факторы риска внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования: 1) выраженные стадии атеросклероза различной локализации; а) атеросклероз венечных артерий сердца с развитием нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда; б) атеросклероз мезентериальных артерий с приступами брюшной жабы; в) перенесенный ранее на фоне атеросклероза тромбоз, крупно- или мелкоочаговый инфаркт миокарда; 2) гипертоническая болезнь II и III стадий; 3) сахарный диабет; 4) эндокардиты (инфекционный и ревматический); 5) миокардит типа Абрамова—Фидлера; 6) кардиомиопатии; 7) пороки сердца приобретенные и врожденные, особенно с выраженным нарушением кровообращения; 8) хроническая недостаточность кровообращения IIБ и III стадии; 9) васкулиты (первичные системные, вторичные, флебиты и тромбофлебиты); 10) мужской пол; 11) возраст больных старше 40 лет; 12) избыточная масса тела; 13) гипокинезия; 14) частые психоэмоциональные напряжения.

К факторам риска возникновения тромботических процессов следует, конечно, отнести все случаи с признаками гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза, т. е. с формированием тромбофилического (предтромботического) состояния. Такое состояние может возникать также при использовании ряда лекарственных препаратов.



J. Linhart (1989) к факторам риска тромбоза относит повышенный уровень фибриногена, факторов VII и VIII, увеличение гематокрита, лейкоцитов; подозрительными считаются уровень фибриногена выше 3,1 г/л и величины гематокрита выше 45 %. Риск возникновения тромбоза увеличивается при сочетании приведенных изменений с гиперхолестеринемией, другими гиперлипидемиями, артериальной гипертензией, пожилым возрастом. У больных сахарным диабетом мужчин большое прогностическое значение имеет повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов.

Таким образом, при различных патологических состояниях и заболеваниях возможны различные ведущие факторы риска тромбоза.

Выше речь шла в основном о приобретенных формах тромботических заболеваний, хотя в настоящее время описано немало врожденных форм. В. П. Балуда и И. И. Деянов (1989) суммируют их в следующей классификации (табл. 1).

Таблица 1. Классификация врожденных форм тромботической болезни

№№ п/п	Этиологическая	Патогенетическая	Условные обозначения тромботической болезни
1. Естественные антикоагулянты	—	—	—
1.1. Дефицит антитромбина III	—	Снижение способности к активации тромбина и активированных факторов IX, X, XI, XII	A
1.2. Дефицит протеина C	—	Снижение способности к инактивации активных факторов VIII и V на стенке сосудов и в крови и к активации фибринолиза	B
1.3. Дефицит протеина S	—	Отсутствие условий для оптимальной активации протеина C	C
2. Структурные и функциональные изменения формы прокоагулянтов	—	—	—
2.1. Диспроконвертинемия определенного типа	?	?	D
2.2. Дисфибриногемия (аномальный фибриноген)	?	?	E
2.3. Повышение уровня факторов V:C, VIII:C	—	—	—
3. Недостаточность фибринолиза или структурно и функционально измененные формы факторов фибринолитического звена системы гемостаза	—	—	—
3.1. Дисплазминогемия	—	Нарушение активации плазминогена	F
3.2. Тканевый активатор плазминогена	—	То же	G

№№ п/п	Этиологическая	Патогенетическая	Условные обозначения тромботической болезни
3.3. Сосудистый активатор плазминогена	—	То же	—
3.4. Повышение концентрации ингибиторов фибринолиза	—	Инактивация активаторов и плазмина	—
4. Стенка сосуда	—	—	—
4.1. Дефицит простаглицлина	—	Снижение антиагрегационной активности, внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, образование тромбоцитарных агрегатов, тромбоз	H
5. Тромбоциты	—	—	I
5.1. Дефект плазменной мембраны тромбоцитов (болезнь псевдо-Виллебранда)	—	Взаимодействие неактивированных тромбоцитов с фактором Виллебранда, образование внутрисосудистых тромбоцитарных агрегатов, блокада сосудов микроциркуляции, потребление фактора Виллебранда	I
6. Гиперпродукция фактора Виллебранда	—	Образование внутрисосудистых тромбоцитарных агрегатов, блокада сосудов микроциркуляции, тромбоз	K

В отличие от врожденных форм тромботической болезни, когда наблюдается дефицит одного из факторов свертывания крови или фибринолиза, для приобретенных форм характерны изменения в различных звеньях системы гемостаза. По данным В. П. Балуды и И. И. Деянова (1989), это прежде всего: 1) дефицит антитромбина III,  $\alpha_2$ -макроглобулина, протеина C и S, увеличение уровня факторов VIII, XIII, I; 2) повышение функциональной активности тромбоцитов; 3) снижение фибринолитической активности; 4) снижение антитромбогенной активности сосудов, повышение активности или синтеза фактора Виллебранда. У. Сонгд с соавторами (1988) указывают, что главным наследственным дефектом свертывающей системы крови, ведущим к развитию тромбоемболий, является врожденная недостаточность антитромбина III, белков C и S и гепаринового кофактора. Эти нарушения наследуются по аутосомно-доминантному типу. Клинические проявления — тромбоз глубоких и поверхностных вен, легочные эмболии. Часто наблюдаются у молодых людей в возрасте 20—30 лет. Провоцирующие факторы: беременность, хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, прием гормональных контрацептивов. Недостаточность вышеуказанных факторов, однако, может быть приобретенной, развиваясь при заболеваниях печени, почек и ДВС-синдроме.

Предтромботическое состояние — совокупность клинических изменений, а также изменений основных факторов тромбообразования в виде расстройства гемодинамики (общего и местного), поражения сосудистой стенки, нарушения гемостатического баланса между свертывающей и фибринолитической системами крови, приводящие к внутрисосудистому свертыванию крови.

Нередко вместо термина «предтромботическое состояние» употребляют термин «тромбофилия» (несущий тромбоз).

Как указывалось выше, в патогенезе внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования играют роль изменения свойств крови, сосудистой стенки и кровотока. Основное значение имеют изменения внутренней поверхности стенки сосудов: морфологические (макро-, микро- и ультрамикроскопические), биохимические (повышение тромбопластического и снижение фибринолитического потенциалов между стенкой и кровью, уменьшение антитромбогенной и простациклиновой активности) и электростатические (уменьшение отрицательного заряда эндотелия), что приводит к снижению дзета-потенциала — электростатической разницы потенциалов между эндотелием и форменными элементами крови. Эти нарушения могут индуцировать адгезию и агрегацию тромбоцитов, в результате чего возникает каскад реакций свертывания крови, приводящие к отложению фибрина и тромбообразованию.

Изменения крови, способствующие ее внутрисосудистому свертыванию, в настоящее время рассматриваются прежде всего с точки зрения повышения свертывающей и снижения фибринолитической активности плазмы крови, тромбоцитов и эритроцитов, нарушения реологических свойств крови и электростатического заряда форменных элементов, приводящих к снижению дзета-потенциала. В результате этих нарушений возможно внутрисосудистое свертывание крови, а в сочетании с изменениями сосудистой стенки — внутрисосудистое тромбообразование.

Замедление общего и регионарного кровотока способствует формированию того или иного процесса, хотя само по себе может привести лишь к стазу.

Для выявления предтромботического состояния необходима наиболее полная информация о всех перечисленных основных патогенетических факторах тромбообразования. Однако в связи с трудностями прижизненного изучения состояния сосудистой стенки и кровообращения в сосудистых бассейнах, подверженных тромбообразованию, о наличии предтромботического состояния в клинической практике судят часто в основном по изменению показателей свертывающей и фибринолитической систем крови и тромбоцитов.

Следует отметить, что выявляемые признаки тромбоопасности (тромбофилии) свидетельствуют лишь о повышенной готовности крови к свертыванию, т. е. о возможном внутрисосудистом свертывании крови и тромбообразовании.

Разрабатывая теорию свертывания крови *in vivo* и изучая причины сохранения крови в жидком состоянии и возникновения тромбозов, Б. А. Кудряшов и соавторы в 1960 г. сформулировали понятие о предтромботическом состоянии как блокаде открытой или антисвертывающей системы крови, в том числе и ее гуморальных звеньев — антикоагулянтного и фибринолитического. Тогда же были предложены основные лабораторные тесты для диагностики предтромботического состояния: толерантность плазмы к гепарину как показатель общей свертывающей активности крови, гепарин как показатель антикоагулянтной активности, фибриноген как необходимый для формирования тромба субстрат, фибринолитическая активность плазмы.

Дальнейшее изучение процессов свертывания крови и тромбообразования, значения каждой из фаз систем гемокоагуляции и фибринолиза в формировании предтромботического состояния позволило значительно увеличить количество показателей для его диагностики, которые можно сгруппировать следующим образом: 1) результаты, полученные с помощью инструментальных методов (тромбоэласто- и электрокоагулографии); 2) общая свертывающая активность крови (время свертывания, толерантность плазмы к гепарину, время рекальцификации); 3) функциональные свойства тромбоцитов (адгезия и агрегация) и эритроцитов; 4) фибриноген и продукты его превращения и деградации; 5) фибринстабилизирующий фактор; 6) антикоагулянтная активность (антитромбина, особенно антитромбин III, гепарин, их ингибиторы); 7) общая фибринолитическая активность крови и ингибиторы фибринолиза; 8) антитромбогенные свойства сосудистой стенки.

Лабораторные признаки предтромботического состояния: 1) повышение функциональных свойств тромбоцитов и эритроцитов; 2) гиперкоагуляция крови, главным образом за счет снижения антикоагулянтной активности и повышения фибриногена и фибринстабилизирующего фактора; 3) появление фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена — фибрина; 4) угнетение фибринолиза за счет повышенного содержания его ингибиторов — антиплазминов и ингибиторов активации плазминогена.

Среди прокоагулянтов дополнительно к приведенным выше для диагностики тромбофилии и предтромботического состояния имеет значение определение фактора VII и промежуточных форм его активации. З. С. Баркаган с соавторами (1989) указывают, что они являются важными маркерами гиперкоагуляционного статуса и высокого тромбогенного риска, называют признаки активации фактора VII как глобальный маркер тромбофилического состояния.

Круг этих исследований может быть расширен или сужен в зависимости от поставленных задач и возможностей лаборатории. Но для выявления предтромботического состояния надо обязательно включать в комплекс четыре показателя, предложенные Б. А. Кудряшовым.

Исследование адгезии и агрегации тромбоцитов уже прочно вошло в научную практику и может быть рекомендовано для широкого внедрения в практическое здравоохранение. Свертывающие и фибринолитические свойства тромбоцитов можно исследовать путем сопоставления изменений изучаемых показателей в лишенной тромбоцитов (или обедненной тромбоцитами путем центрифугирования) и тромбоцитной (обычной) плазме.

Для диагностики предтромботического состояния большое значение имеет определение функциональных свойств не только тромбоцитов, но и эритроцитов. Существует точка зрения, что адгезия и агрегация тромбоцитов возникают вслед за агрегацией и распадом эритроцитов, которые являются источником тромбопластина, под действием которого образуется тромбин. Невозможно себе представить процесс тромбообразования без участия эритроцитов, содержащих (внутри и на своей поверхности) практически все необходимые для свертывания крови факторы.

Однако выявления у больного предтромботического состояния еще недостаточно. Необходимо учитывать степень его выраженности с тем, чтобы выделять группы больных с большим и меньшим риском возникновения тромботических осложнений и в соответствии с этим применять более или менее срочные меры для ликвидации признаков тромбофилии — угрозы внутрисосудистого свертывания крови. К тому же диагностическая ценность разных показателей гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза неодинакова. Наблюдаемые у больных изменения нередко имеют разнонаправленный характер. Степень преобладания гипер- и гипокоагуляционных тенденций при этом не учитывают.

Для диагностики предтромботического состояния и определения степени его выраженности можно использовать комплексные показатели, одним из которых является суммарный показатель гемокоагуляции и фибринолиза — индекс тромбофилии (А. И. Грицюк, 1969).

Однако изучение свертывающей и фибринолитической систем крови даже в динамике течения заболевания не дает возможности судить об их компенсаторных реакциях, которые направлены на предотвращение тромбофилии (тромбоопасности) или восстановление образовавшихся в кровяном русле сгустков фибрина. Между тем, рассматриваемые системы в норме обладают весьма высокой лабильностью и пластичностью, что является одним из существенных факторов сохранения в физиологических условиях жидкого состо-

яния крови при разнообразных и многочисленных внешних и внутренних влияниях на живой организм.

В норме фибринолиз повышается под влиянием умеренной физической нагрузки, выделения таких vasoактивных веществ, как адреналин, норадреналин, никотиновая кислота, при местном охлаждении или нагревании, создании локальной ишемии при наложении на плечо манжетки. Последняя проба является наиболее физиологичной, так как практически не имеет противопоказаний и отражает активацию фибринолиза во всей системе гемодинамики.

Таким образом, в норме существует довольно значительный фибринолитический резерв, который при патологии может служить существенной защитной компенсаторной реакцией, предотвращающей опасность возникновения внутрисосудистого свертывания крови.

У больных с выраженным атеросклерозом венечных артерий сердца (при наличии и отсутствии гипертонической болезни), с ревматическими поражениями сердечно-сосудистой системы при обычном исследовании (до наложения манжетки) выявляют выраженные признаки гиперкоагуляции крови по данным тромбоэластограммы и коагулограммы: повышение толерантности плазмы к гепарину, увеличение содержания фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибриногена — фибрина, фибринстабилизирующего фактора, снижение содержания антитромбинов, в первую очередь антитромбина III. При этом фибринолиз угнетен за счет увеличения содержания в крови ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов, а при ревматизме — также вследствие уменьшения количества плазминогена и его проактиваторов. Индекс тромбофилии значительно увеличивается, указывая на выраженную степень предтромботического состояния.

При проведении функциональной пробы показатели тромбоэласто- и коагулограммы у больных остаются без особых изменений. Фибринолитическая же активность крови повышается, как и в норме, но в 2,5 раза реже и в меньшей степени (в 1,8 раза вместо 2,4 в норме). При этом индекс тромбофилии повышается еще в большей степени (разница в норме до и после наложения манжетки составляет 1,15; у больных — 6,8). В ряде случаев фибринолиз вообще не усиливается. Различия исчезают лишь после лечения.

Таким образом, несмотря на наличие у ряда больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями некоторых (хотя и значительно сниженных по сравнению с нормой) признаков сохранения компенсаторной реакции фибринолиза при проведении функциональной пробы, они в значительной степени перекрываются гиперкоагуляционным потенциалом крови. Это приводит к тому, что степень предтромботического состояния у больных в условиях функциональной пробы остается выраженной в той же или даже в большей степени. Такие изменения могут способствовать внутрисосудистому

тромбообразованию. Особенно опасно в этом отношении состояние, когда компенсаторная реакция фибринолиза вообще отсутствует.

Поэтому определение фибринолитического резерва при функциональной пробе с локальным венозным застоем имеет большое практическое значение для выявления больных, предрасположенных к тромботическим осложнениям.

Определяя показатели тромбоэласто- и (или) коагулограммы при обычном обследовании больных (до наложения манжетки) и фибринолитическую активность крови в условиях функциональной пробы, можно выделить следующие (нарастающие по выраженности) варианты тромбоопасности:

1. Нормальная тромбоэласто- и (или) коагулограмма со сниженным фибринолитическим резервом.
2. Нормальная тромбоэласто- и (или) коагулограмма при отсутствии фибринолитического резерва.
3. Гиперкоагуляция крови по тромбоэласто- и (или) коагулограмме с нормальным фибринолитическим резервом.
4. Гиперкоагуляция крови по тромбоэласто- и (или) коагулограмме со сниженным фибринолитическим резервом.
5. Гиперкоагуляция крови по тромбоэласто- и (или) коагулограмме при отсутствии фибринолитического резерва.

При расчете индекса тромбофилии и определении степени предтромботического состояния по большему или меньшему числу показателей тромбоэласто- и коагулограммы показатели нарастающей тромбоопасности следующие:

Норма — 0 степень предтромботического состояния с нормальным фибринолитическим резервом.

1. 0 степень предтромботического состояния (норма) при отсутствии фибринолитического резерва.
2. 0 степень предтромботического состояния (норма) со сниженным фибринолитическим резервом.
3. I степень предтромботического состояния с нормальным фибринолитическим резервом.
4. I степень предтромботического состояния со сниженным фибринолитическим резервом.
5. I степень предтромботического состояния при отсутствии фибринолитического резерва.
6. II степень предтромботического состояния с нормальным фибринолитическим резервом.
7. II степень предтромботического состояния со сниженным фибринолитическим резервом.
8. II степень предтромботического состояния при отсутствии фибринолитического резерва.
9. III степень предтромботического состояния с нормальным фибринолитическим резервом.

10. III степень предтромботического состояния со сниженным фибринолитическим резервом.

11. III степень предтромботического состояния при отсутствии фибринолитического резерва.

12. IV степень предтромботического состояния с нормальным фибринолитическим резервом.

13. IV степень предтромботического состояния со сниженным фибринолитическим резервом.

14. IV степень предтромботического состояния при отсутствии фибринолитического резерва.

Поскольку показатели тромбоэласто- и коагулограммы, адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов в результате проведения функциональной пробы существенно не изменяются, с практической целью индекс тромбофилии можно рассчитывать по этим показателям лишь до наложения манжетки и суммировать с данными фибринолиза, полученными до и после наложения манжетки. В этих случаях, когда увеличенный индекс тромбофилии после проведения функциональной пробы повышается еще в большей степени, существует особая опасность возникновения внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Безусловно, в клинике встречается значительно большее количество вариаций. Однако нет сомнений в том, что опасность тромбообразования тем более выражена, чем больше снижен фибринолитический резерв, более значительно повышен индекс тромбофилии до и после наложения манжетки.

Таким образом, выявление фибринолитического резерва при помощи пробы с локальным венозным застоем дает возможность точнее определить наличие предтромботического состояния. Диагностика становится более совершенной, если одновременно исследуют показатели тромбоэласто- и коагулограммы и рассчитывают индекс тромбофилии.

Выявить предтромботическое состояние и угрозу возникновения тромбообразования помогает определение фибринолитического резерва при проведении: 1) тромбоэластограммы; 2) так называемой малой (основные показатели предтромботического состояния по Б. А. Кудряшовой) и расширенной коагулограммы; 3) тромбоэласто- и коагулограммы; 4) тромбоэластограммы с расчетом индекса тромбофилии; 5) коагулограммы с расчетом индекса тромбофилии; 6) тромбоэласто- и коагулограммы с расчетом индекса тромбофилии.

Основные диагностические признаки предтромботического состояния:

I. Клинические признаки (клинические риск-факторы внутрисосудистого тромбообразования приведены в конце предыдущего раздела).

II. Лабораторно-инструментальные признаки (лабораторно-инструментальные риск-факторы внутрисосудистого тромбообразования):

1. Нарушение липидного обмена. Гиперхолестеринемия, II или V тип гиперлипопротеидемии по Фредриксону, снижение противотромботозных липопротеидов ( $\alpha$ -липопротеидов), при которых особенно выражены признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза.

2. Изменения свертываемости крови и фибринолиза. Гиперкоагуляция крови, регистрируемая при тромбоэласто- или коагулографии, по показателям общей свертывающей активности (прежде всего, по толерантности плазмы к гепарину, а затем уже по времени свертывания крови или времени рекальцификации), прокоагулянтной активности (фибриноген, фибринстабилизирующий фактор), антикоагулянтной активности (снижение содержания антитромбинов, особенно антитромбина III, гепарина).

Появление в плазме фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена-фибрина, угнетение фибринолиза (снижение общей фибринолитической активности крови и ее плазмы, повышение содержания ингибиторов фибринолиза).

Определение комплексных показателей гиперкоагуляции крови, индекса тромбофилии, а также показателя фибринолитического резерва позволяет выделить группы больных с особой угрозой развития внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

3. Изменение свертывающих и фибринолитических свойств тромбоцитов. Увеличение количества тромбоцитов, их адгезивной и агрегационной способности, изменение показателей в сторону гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза в тромбоцитной плазме по сравнению с бестромбоцитной (данные тромбоэластограммы, толерантности плазмы к гепарину, исчезновение в тромбоцитах фибринолитической активности). Эти изменения усиливают нарушение гемокоагуляционного гомеостаза.

4. Изменение свертывающих и фибринолитических свойств эритроцитов. Повышение агрегационной способности эритроцитов, изменение показателей в сторону гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза после добавления к плазме гемолизата эритроцитов — показатели тромбоэластограммы, увеличение в эритроцитах потребления протромбина, повышение содержания проакцелерина и фибринстабилизирующего фактора, снижение количества гепарина на счет увеличения антигепариновой активности, исчезновение фибринолитической активности). Эти изменения, как и изменения тромбоцитов, усиливают нарушения гемокоагуляционного гомеостаза. Они возникают параллельно с такими же изменениями в плазме, уменьшая или даже исключая возможную взаимную коррекцию и создавая благоприятные условия для возникновения тромбоэмболических осложнений.

5. Характеристика сосудов по данным инструментальных и специальных исследований, прежде всего выявляющих антитромбогенные свойства сосудистой стенки (манжеточные пробы на активацию фибринолиза — выявление антиагрегационной и антитромбин-III-активности).

При учете всех приведенных признаков можно выделить группы больных, которым в большей или меньшей степени угрожает возникновение внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования и в зависимости от этого проводить профилактические мероприятия индивидуально для каждого больного.

6. Определение индекса тромбофилии и фибринолитического резерва. Выявление лиц с наибольшей угрозой возникновения тромбоза дает возможность проводить экстренные мероприятия по ликвидации тромбофилии.

#### СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Геморрагические осложнения встречаются при многих заболеваниях. Нарушения в системе гемостаза в их происхождении могут иметь основное или вспомогательное значение.

Наибольшую группу заболеваний, связанных непосредственно с нарушениями в системе гемостаза, составляют геморрагические диатезы.

Геморрагические диатезы — группа наследственных или приобретенных заболеваний, основным клиническим признаком которых является кровоточивость, возникающая самопроизвольно или после незначительных травм. В отличие от геморрагических диатезов как отдельных нозологических форм различают симптоматические геморрагические диатезы, встречающиеся при различных патологических процессах, передозировке лекарственных препаратов, воздействующих на отдельные звенья или факторы системы свертывания крови.

Большое значение в возникновении геморрагического синдрома имеют отсутствие или недостаток отдельных факторов свертывания крови (прокоагулянтов), избыток физиологических антикоагулянтов и фибринолитических агентов. К возникновению геморрагического синдрома могут привести нарушения течения каждой фазы свертывания крови.

По патогенетическому механизму возникновения геморрагические диатезы делятся на три большие группы: 1) коагулопатии (геморрагические диатезы, связанные с нарушениями в свертывающей системе крови); 2) тромбоцитопатии (геморрагические диатезы, связанные с нарушением тромбоцитопоза и функциональных свойств тромбоцитов); 3) вазопатии (геморрагические диатезы, связанные с поражением сосудистой стенки).

С учетом большого значения тромбоцитов в процессе свертывания крови, т. е. гемокоагуляции, а также возможности смешанных типов патогенеза следует выделить следующие три основные группы геморрагических диатезов:

1. Геморрагические диатезы, связанные с нарушениями в системе гемостаза и его основной части — свертывающей системе крови: а) собственно коагулопатии (нарушения в свертывающей системе крови, включая изменения в прокоагулянтном, коагулянтном, антикоагулянтном и фибринолитических звеньях); б) собственно тромбоцитопатии (нарушения тромбоцитопоза, функциональных свойств тромбоцитов).

2. Геморрагические диатезы, связанные с поражением сосудистой стенки (вазопатии).

3. Геморрагические диатезы, связанные с нарушениями в системе гемостаза и с поражением сосудистой стенки (коагуловазопатии, тромбоцитовазопатии, коагулотромбоцитовазопатии).

Последняя группа условна, так как при многих геморрагических диатезах к основному фактору кровоточивости (коагулопатия, тромбоцитопатия, вазопатия) очень часто присоединяется дополнительный, т. е. часто геморрагический диатез развивается по 3-му типу. На основании исследований И. А. Кассирского с соавторами (1970), Г. А. Даштаянца (1973), З. С. Баркагана (1980, 1988) и собственных данных разработана классификация основных геморрагических диатезов.

#### Патогенетическая классификация геморрагических диатезов

I. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением тромбоцитопоза или тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопатии). Тромбоцитопеническая пурпура (идиопатическая и приобретенная). Симптоматические тромбоцитопении (лейкозы, геморрагическая алейкия, лучевая болезнь и др.). Тромбоцитопатии (нарушения агрегационно-адгезивной и других функций тромбоцитов). Геморрагическая тромбоцитемия.

II. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением свертываемости крови и фибринолиза или коагуляционного гемостаза (коагулопатии).

1. Нарушения тромбопластинообразования, или I фазы свертывания крови: гемофилии А, В и С.

2. Нарушения тромбинообразования, или II фазы свертывания крови (диспротромбии): гипопроакцелеринемия (парагемофилия); гипопроконвертинемия; недостаточность фактора X (Стюарт—Прауэр-фактора);

гипопротромбинемия (геморрагический диатез новорожденных);

эндогенный К-авитаминоз при механической желтухе; поражения печени; медикаментозный или дикумаринный геморрагический диатез после передозировки прямых антикоагулянтов.

3. Нарушение фибринообразования, или III фазы свертывания крови: афибриногенемическая пурпура (врожденная); недостаточность фибринстабилизирующего (XIII) фактора.

4. Нарушение фибринолиза: фибринолитические кровотечения и кровоизлияния, обусловленные острым фибринолизом вследствие тромбегморрагического синдрома (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, коагулопатии потребления) и передозировки препаратов тромболитического действия.

5. Нарушения свертывания крови в различных фазах, обусловленные циркулирующими антикоагулянтами (анти-тромбопластинами, ингибиторами факторов VIII и IX, антитромбинами).

III. Геморрагические диатезы, обусловленные поражением сосудистой стенки (вазопатии): геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Гейоха); геморрагическая пурпура, связанная с инфекционно-токсическими, инфекционно-аллергическими, дистрофическими и нейроэндокринными воздействиями; геморрагический ангиоматоз (болезнь Рандю—Ослера—Вебера); С-авитаминоз (скорбут).

По мнению З. С. Баркагана (1970), при геморрагических диатезах следует различать следующие основные типы кровоточивости:

1. **Гематомный** — характерен для нарушений внутреннего механизма свертывания крови — наследственных (гемофилии) и приобретенных (появление в крови циркулирующих антикоагулянтов). Иногда наблюдается при передозировке антикоагулянтов (забрюшинные гематозы).

2. **Капиллярный, или микроциркуляторный**, — характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также дефицита плазменных факторов протромбинового комплекса (V, VII, X, II), гипо- и дисфибриногенемии; проявляется петехиально-пятнистыми кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки, кровотечениями из десен, маточными, носовыми.

3. **Смешанный капиллярно-гематомный** — характерен для диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (тромбогеморрагического синдрома), болезни Виллебранда (дефицит фактора VIII, сосудистого фактора и нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов), передозировки антикоагулянтов. Проявляется в основном гематомами и петехиально-пятнистыми кровоизлияниями.

4. **Пурпурный** — характерен для геморрагических васкулитов и других эндотелиозов. Проявляется в основном симметрично расположенными мелкими точечными и эритемными геморрагиями.

5. **Микроангиоматозный** — обусловлен наследственными и приобретенными дисплазиями сосудов: болезнью Рандю—Ослера, симптоматическими капиллярпатиями. Проявляется упорными повторяющимися кровотечениями одной и той же локализации.

К наиболее часто встречающимся в терапевтической клинической практике геморрагическим диатезам относятся тромбоцитопеническая пурпура (тромбоцитопатия), гемофилии, гипопротромбинемии при желтухах, медикаментозный (дикумариновый и гепариновый) геморрагический диатез, фибринолитические кровотечения и кровоизлияния при тромбогеморрагическом синдроме (синдроме расщепленного внутрисосудистого свертывания крови) и передозировке стрептокиназы (коагулопатия), геморрагический васкулит и геморрагический ангиоматоз (вазопатия).

**Тромбоцитопеническая пурпура** (идиопатическая и приобретенная) — группа заболеваний, объединяемых по принципу единого патогенеза тромбоцитопении — укорочения продолжительности жизни тромбоцитов. Идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру называют болезнью Верльгофа.

Этиология большинства форм тромбоцитопенической пурпуры не установлена. Патогенез связан с функциональными изменениями в мегакариоцитарном аппарате, выражающимися в замедлении созревания мегакариоцитов и нарушении процесса отшнуровки тромбоцитов. Это вызвано наличием антитромбоцитарных антител, которые содержатся в IgG. Различают аутоиммунную и гаптенную иммунную тромбоцитопению. В свою очередь аутоиммунная тромбоцитопения может быть как идиопатической, первичной, так и приобретенной, вторичной. В происхождении гаптенных (иммунных) форм тромбоцитопении основное значение имеют медикаменты (метилдофа), инфекционные и вирусные заболевания.

В патогенезе кровотечений ведущую роль играют тромбоцитопения и связанные с ней нарушения как биологических свойств крови, так и проницаемости сосудистой стенки. Нарушения процесса свертывания крови касаются I фазы ее — образования тромбопластина, а также ретракции кровяного сгустка за счет дефицита ретрактозима, вырабатываемого кровяными пластинками. Повышенная проницаемость сосудистой стенки объясняется также тром-

боцитопенией в связи с отсутствием краевое состояние тромбоцитов и наличием дефицита серотонина, вырабатываемого кровяными пластинками и оказывающего мощное вазоконстрикторное действие.

В крови регистрируется тромбоцитопения различной выраженности (обычно число тромбоцитов не превышает 75 000 в 1 мкл). Геморрагический синдром чаще всего наблюдается при уменьшении числа тромбоцитов ниже 30 000 в 1 мкл (критического числа Франка). В костном мозге увеличено количество мегакариоцитов. Время кровотечения удлинено, тогда как время свертывания крови обычно не изменено, уменьшена ретракция сгустка. Иногда снижена адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов. Наличие антитромбоцитарных антител подтверждается повышенным содержанием IgG на поверхности тромбоцитов.

Дифференциальная диагностика в первую очередь проводится для исключения наследственных и симптоматических тромбоцитопений. Наследственные тромбоцитопении обусловлены дефектом мембран тромбоцитов, сочетающимся с нарушением функционального состояния тромбоцитов (аномалия Мея—Хегглина, синдром Бернара—Сулье и др.), нарушением активности ферментов гликолиза или цикла Кребса, нарушением образования тромбоцитов в связи со сниженным содержанием тромбоцитопоезинов. Они обычно проявляют себя уже в детском возрасте, поэтому исключить их несложно.

Приобретенные тромбоцитопении возникают в связи с выработкой антител (иммунные тромбоцитопении) при гемотрансфузиях; в связи с угнетением пролиферации клеток костного мозга при гипопластической анемии, лучевой болезни; в связи с мутацией клеток — предшественников миелопоэза при гемобластозах; в связи с потреблением тромбоцитов при обширных тромбозах, ДВС-синдроме, обширных кровоизлияниях, выраженной спленомегалии; в связи с замещением костного мозга опухолью, например, при метастазах рака в костный мозг, гемобластозах и др. Тщательное изучение клиники заболевания, проведение специальных методов исследования позволяют установить правильный диагноз. В диагностически сложных ситуациях можно использовать метод количественного определения IgG на поверхности аутологичных тромбоцитов. Напрямые (сывороточные) методики из-за низкой информативности в настоящее время не используются.

**Гемофилия** — коагулопатия, протекающая с геморрагическим синдромом, обусловленная врожденным недостатком антигемофильского глобулина. Встречается, как правило, только у мужчин; у женщин описаны единичные случаи. Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. При этом заболевании дефектный ген, определяющий синтез измененной молекулы фактора VIII или IX, локализуется в половой хромосоме X,

гом, состоящая из одной X-хромосомы и одной Y-хромосомы. Мужчины, больной гемофилией с хромосомным набором XY<sup>h</sup>, не передают дефектную X<sup>h</sup>-хромосому своим сыновьям. Ее наследуют все дочери (получают X<sup>h</sup>-хромосому от отца и X-хромосому от здоровой матери, так как женский пол характеризуется набором XX-хромосом), которые сами гемофилией не болеют, так как патологический ген компенсируется здоровым аллелем на полноценной хромосоме матери. Являясь носителями патологической хромосомы («носительницами гемофилии»), женщины передают ее половине своих сыновей. Очень редко возможно рождение девочки, больной гемофилией, от матери-«носителя» и отца-«гемофилика», когда от обоих родителей наследуется по X-хромосоме.

Различают гемофилию А — классическую гемофилию, обусловленную дефицитом фактора VIII, гемофилию В, связанную с дефицитом фактора IX, и гемофилию С, связанную с дефицитом фактора XI. Последнюю, передающуюся по аутосомно-доминантному типу наследования с иным механизмом нарушения гемокоагуляции и сопровождающуюся незначительно выраженным геморрагическим синдромом, в настоящее время относят к группе гемофилоидных состояний.

Наиболее часто встречается гемофилия А (80—90 % больных), реже гемофилия В (10—20 % больных).

Диагностика гемофилии основана на клинических данных (кровотечения, кровотечения в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата) и лабораторных исследованиях, выявляющих признаки гипокоагуляции (за счет нарушения в I фазе свертывания крови): удлинение времени свертывания крови при нормальном времени кровотечения, снижение тромбопластинообразования, потребления протромбина. Однако эти изменения позволяют диагностировать лишь глубокие нарушения гемостаза. Решающее значение для ориентировочной диагностики имеет выявление гипокоагуляции в таких общих пробах, как парциальное тромбопластиновое время с кефалином и аутокоагуляционный тест, для окончательной диагностики — определение концентрации в плазме факторов VIII и IX.

Дифференциация гемофилии А и гемофилии В осуществляется путем корректировочных проб (добавление к плазме антигемофилического глобулина А, т. е. фактора VIII, или гемофилического глобулина В, т. е. фактора IX). Рекомендуются пользоваться одним из следующих тестов: тестом генерации тромбопластина, тестом образования тромбина, аутокоагуляционным тестом.

Для идентификации гемофилии можно использовать тесты смешивания: к плазме исследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют плазму больных с известной формой гемофилии, т. е. с почти нулевым содержанием факторов VIII, IX

или XI. Если смешиваются плазмы с недостатком одного и того же фактора свертывания, то коррекции нарушенной свертываемости крови не происходит. При смешивании же плазмы с различными нарушениями происходит взаимная компенсация дефектов и полная нормализация свертывания.

При системных заболеваниях соединительной ткани, туберкулезе, злокачественных новообразованиях, воздействию ионизирующей радиации, медикаментозных и других интоксикациях в крови появляются циркулирующие антикоагулянты, чаще к фактору VIII, имитирующие клинику гемофилии. При дифференциации их и гемофилии большое значение имеют данные анамнеза: отсутствие указаний на кровоточивость у других членов семьи, появление первых признаков кровоточивости в зрелом возрасте на фоне возникшего заболевания. Важным дифференциально-диагностическим тестом является проведение перекрестных проб: добавление к исследуемой крови или плазме 0,1 объема крови или плазмы здорового человека нормализует время свертывания крови у больных гемофилией; при наличии в крови больного любого антикоагулянта проба отрицательная. Наоборот, добавление 0,1 объема крови с антикоагулянтом к нормальной крови увеличивает время ее свертывания. Антикоагулянт может быть определен иммунологическими тестами.

Иногда трудно дифференцировать гемофилию и ангиогемофилию (болезнь Виллебранда). Последняя является семейно-наследственной формой геморрагического диатеза, обусловленного врожденным дефицитом в плазме больных двух факторов — антигеморрагического сосудистого фактора Виллебранда и фактора VIII. Геморрагический синдром при болезни Виллебранда по течению может не отличаться от гемофилии, хотя заболевание встречается у лиц обоего пола, чаще у женщин (при гемофилии преимущественно у мужчин): характерны кровоизлияния в кожу при надавливании, реже, чем при гемофилии, бывают гемартрозы. Наконец, при ангиогемофилии резко удлиняется время кровотечения, чего не бывает при гемофилии; кроме дефицита фактора VIII, в крови уменьшено содержание сосудистого фактора.

**Гипопротромбинемия при механической желтухе, поражениях печени, применении непрямых антикоагулянтов.** Геморрагический синдром при этих состояниях редко носит резко выраженный характер. Следует, однако, иметь в виду, что его проявления могут усугубляться при сочетании этих видов поражения с другими.

Гипопротромбинемия при механической желтухе связана с дефицитом витамина К — водонерастворимого витамина, для растворения и всасывания которого из желудочно-кишечного тракта необходима желчь. Если она не поступает в кишки, возникает К-гипо- или авитаминоз, что приводит к нарушению протромбина. Как известно, протромбин синтезируется в печени из витамина К.



Протромбин обычно не снижается до критических величин, вызывающих спонтанные кровотечения, хотя такая возможность при резкой и длительной желтухе не исключается. Кровотечения могут возникнуть при поздно проводимом оперативном вмешательстве, поэтому не рекомендуется откладывать операцию на срок более 10—15 дней с момента возникновения механической желтухи.

Кровотечения при тяжелых поражениях печени (хронических гепатитах, циррозах печени) могут быть следствием нарушения выработки печенью протромбина и других факторов свертывания крови (например, проконвертина) из-за ее функциональной недостаточности. Одновременно с гипопротромбинемией и гипопроконвертинемией повышается фибринолиз, что также может иметь патогенетическое значение в возникновении геморрагического синдрома. Гипокоагуляция крови и гиперфибринолиз могут усугублять кровотечения из расширенных вен пищевода (на почве портальной гипертензии). При почечной недостаточности (коме) может развиться синдром ДВС.

Характер гипопротромбинемии при желтухе (вследствие К-гиповитаминоза при механической и вследствие нарушения функционального состояния печени при паренхиматозной) уточняется путем проведения пробы Квика с нагрузкой витамином К. Обычно через 24 ч после парентерального введения викасола при механической желтухе содержание протромбина (или протромбиновый индекс) повышается вплоть до нормальных величин, при паренхиматозной желтухе остается сниженным.

Дикумариновый геморрагический диатез наблюдается в основном при передозировке непрямых антикоагулянтов, когда протромбиновый индекс снижается более чем на 40—50 %. Хотя крайние цифры снижения протромбина, при которых появляются геморрагии, практически ниже этих величин, нередко случаи отсутствия кровотечений при протромбиновом индексе, равном 20—25 %. Чаще всего наблюдается гематурия, которую нетрудно отличить от гематурии, обусловленной заболеванием почек и мочевыводящих путей: связь с приемом антикоагулянта, предшествующее, до назначения антикоагулянта, отсутствие изменений в моче, соответствующий анамнез, наличие клинических симптомов заболеваний почек и мочевыводящих путей (нефритов, мочекаменной болезни, рака мочевого пузыря и др.).

Появление геморрагического синдрома при назначении непрямых антикоагулянтов может быть связано с повышенной чувствительностью больного к препарату, поэтому при первом назначении препарата проверяется выносимость к нему.

Геморрагические диатезы при передозировке гепарина в терапевтической клинике встречаются очень редко, что связано, по-видимому, с назначением небольших доз препарата. Введение при проведении гемосорбции однократно 20 000—25 000 ЕД гепарина

приводит обычно к временной несвертываемости крови, однако геморрагический синдром при этом не возникает. Все же при проведении гепаринотерапии часто наблюдаются кровоподтеки в местах инъекций, могут возникнуть гематурия, другие признаки геморрагического диатеза (в основном при назначении больших доз гепарина — 100 000—120 000 ЕД в сутки). Тщательный контроль за временем свертывания крови (увеличение в 2—3 раза и более) позволяет предотвратить такие осложнения.

**Фибринолитическая пурпура** может быть на почве синдрома ДВС и при передозировке стрептокиназы — активатора фибринолиза. При тщательном контроле за проведением лечения стрептокиназой (частое определение времени свертывания крови, тромбинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, теста на фибринолиз) обычно кровотечений не возникает. Лишь в местах инъекций могут быть кровоподтеки. С целью профилактики геморрагий следует избегать инъекций, катетеризации.

**Геморрагический васкулит** (болезнь Шенлейна—Геноха, абдоминальная, анафилактоидная, аллергическая пурпура, микротромбоваскулит геморрагический) — асептическое воспаление мелких сосудов, обусловленное повреждающим действием иммунных комплексов и проявляющееся геморрагиями, нарушением внутрисосудистой гемокоагуляции и микроциркуляторными расстройствами.

Заболевание полиэтиологическое, так как предполагается, что антиген, входящий в состав иммунных комплексов, повреждающих сосуды, может быть различной природы. Известна связь геморрагического васкулита с предшествующими инфекциями, приемом лекарственных препаратов, алиментарной аллергией, паразитарной инвазией, переохлаждением, избыточной инсоляцией, травмой, укусом насекомых. В случаях хронического течения имеют значение аутоиммунные механизмы.

Патогенез полностью не раскрыт. Основное значение придается повреждающему действию на сосуды низкомолекулярных комплексов антиген—антитело. При этом повреждаются эндотелий, активируется система комплемента и система гемостаза. Образующиеся хемотаксические факторы приводят к развитию асептического воспаления. Васкулит протекает по типу тромбоваскулита с фибриноидным некрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, глубокими дистрофическими изменениями и геморрагиями. Множественный микротромбоваскулит во многих отношениях сходен с тромбогеморрагическим синдромом (синдром ДВС), но отличается очаговостью и пристеночным характером процесса свертывания крови, преобладанием на всех этапах заболевания гиперкоагуляционных нарушений, отсутствием в большинстве случаев сколько-нибудь выраженной гипофибриногемии и других признаков коагуло- и тромбоцитопатии потребления, появлением

геморрагического синдрома на фоне гиперкоагуляции, а не гипокоагуляции.

Практически этот вид геморрагического диатеза должен быть отнесен к смешанным формам, так как в его патогенезе имеют значение как поражения сосудов, так и нарушения в системе гемостаза.

В крови обычно лишь при тяжелом течении обнаруживают гипохромную анемию, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ. Количество тромбоцитов не изменено. Параметры коагулограммы (время свертывания крови, длительность кровотечения, время рекальцификации, протромбиновый индекс, ретракция сгустка и др.) не изменены, хотя выражены изменения, характерные для ДВС-синдрома. В частности, регистрируются признаки гиперкоагуляции по аутокоагуляционному тесту, положительные реакции на продукты деградации (расщепления) фибриногена-фибрина (ПДФ), продукты паракоагуляции и фибрин-мономерные комплексы (положительные этаноловый, бета-нафтоловый и протаминсульфатный тесты), повышение содержания в плазме свободных пластиночных факторов 4 и 3, увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов и др. В наибольшей степени эти изменения выражены у больных с некротическими изменениями в зоне высыпаний, с абдоминальной формой болезни и при поражении почек (З. С. Баркаган, 1977, 1980, 1988).

**Геморрагический ангиоматоз** — наиболее частая наследственная геморрагическая вазопатия. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с разной степенью пенетрантности патологического гена в отдельных семьях.

Патогенез сводится к появлению очаговых истончений и расширений мелких сосудов, вследствие чего образуются телеангиэктазии и ангиомы. Одновременно с этим нарушается локальный гемостаз из-за недоразвития субэндотелия и крайне малого содержания в нем коллагена. Кровоточивость связана как с малой резистентностью и легкой ранимостью сосудистой стенки в локусах ангиэктазии, так и с очень слабой стимуляцией в этих участках агрегации тромбоцитов и свертывания крови (З. С. Баркаган, 1980, 1988).

При исследовании крови, коагулограммы каких-либо специфических изменений обнаружить не удается.

#### СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови в последние годы описан при многих заболеваниях. Однако не учитываются дискуссионные моменты, недостаточно полно используется комплекс необходимых для диагностики методов

патологического и клинического понятия синдрома.

Синдром ДВС — это распространенное свертывание крови и тромбообразование, в результате которых происходят потребление факторов свертывания крови, чрезмерная активация фибринолиза, часто возникают кровотечения. Синонимы: синдром РВС (рассеянного внутрисосудистого свертывания), ВСФ (внутрисосудистое свертывание и фибринолиз), гипергипокоагуляционный синдром, коагулопатия потребления, ТГС (тромбогеморрагический синдром). Чаще пользуются терминами «синдром ДВС» и «синдром ТГС». М. С. Мачабели (1970, 1981) считает, что ТГС — более широкое понятие по сравнению с синдромом ДВС: последний — это лишь коагулопатия потребления, проявление только II и III стадий ТГС.

Синдром ДВС может быть не только рассеянным или универсальным, как предполагалось вначале, но и локализованным (локализованное внутрисосудистое свертывание крови по К. Раби, 1974). Под последним часто понимают тромбоз сосудов любой локализации, который клинически проявляется развитием острой ишемии и инфаркта органа. Таким образом, инфаркт миокарда, инфаркт легкого — это проявления локализованного синдрома ДВС. Однако следует иметь в виду, что локализованное внутрисосудистое свертывание крови в одних случаях может протекать строго ограничено (в одном месте) и завершиться развитием окклюзионного тромба (собственно внутрисосудистое тромбообразование) с последующим формированием инфаркта органа. В других оно имеет более распространенный характер, в процесс вовлекается мелкая сосудистая сеть большей или меньшей части органа, двух или нескольких органов, клинически наблюдается различной степени (от функционального до органического) поражение органа. Это разновидность синдрома ДВС, которую можно назвать ограниченным внутрисосудистым свертыванием крови.

Итак, следует различать синдром ДВС как распространенное (универсальное) внутрисосудистое свертывание крови и синдром ДВС как ограниченное внутрисосудистое свертывание крови (в основном, особенно в начале его развития, в мелких сосудах). Локализованное же внутрисосудистое свертывание крови (но не локализованный синдром ДВС) может быть самостоятельным процессом (внутрисосудистое тромбообразование) или продолжением синдрома ДВС (асцендирующее свертывание крови с вовлечением крупных ветвей сосудов).

Ни одно из приведенных названий не может быть признано удовлетворительным. Более того, термин «внутрисосудистое свертывание крови» не является клиническим понятием, а характеризует патофизиологическую реакцию, сопровождающую первичное повреждение, вызываемое различными механизмами.

ковых факторов внутрисосудистое свертывание крови может быть острым, подострым и хроническим. Речь идет о разновидности внутрисосудистого свертывания крови, а не о разновидности синдрома ДВС.

При наиболее доброкачественном течении внутрисосудистое свертывание крови ограничено, в крови циркулируют только мономеры фибрина, а отложения фибрина на сосудистой стенке отсутствуют. По мнению J. Vermylen, M. Verstracte (1984), в этом случае следует говорить лишь о повышении свертывания крови. И. Н. Бокарев (1982) вместо хронического синдрома ДВС пользуется термином «хроническое патологическое внутрисосудистое микросвертывание крови», допуская, по-видимому, что вполне справедливо, существующее и в норме физиологическое микросвертывание крови.

М. С. Мачабели (1962, 1966, 1967, 1970) рассматривает тромбгеморрагический синдром, или синдром ДВС, как общебиологическое явление, очень часто наблюдающееся в патологии.

**Этиология и патогенез.** Синдром ДВС (ТГС) развивается при ряде патологических состояний в результате появления в кровотоке тканевого тромбопластина.

М. С. Мачабели предлагает следующую этиологическую классификацию тромбгеморрагических синдромов.

I. Тромбгеморрагические синдромы с преобладанием активации по линии внешней системы гемостаза, вызванные появлением тканевого тромбопластина в кровотоке.

1. Введение извне тканевого тромбопластина.
2. Введение извне тромбина.
3. Хирургическая травма: операции на сердце, легких, предстательной железе, поджелудочной железе, матке.
4. Генерализованный тромбоз.
5. Акушерская патология.
6. Ожоги.
7. Кровопотеря.
8. Геморрагический и травматический шок.
9. Метастатический рак: рак поджелудочной железы, предстательной железы.
10. Отравления ядами некоторых видов змей.
11. Внезапная смерть.
12. Мезентериальный тромбоз с геморрагическими проявлениями.
13. Геморрагические инфаркты.
14. Тромбоз легочной артерии с кровохарканьем.
15. Гипоксия.

II. Тромбгеморрагические синдромы с преобладанием активации по линии внутренней системы гемостаза, вызванные появлением

клеточно-тромбоцитарного, эритроцитарного и лейкоцитарного тромбопластина в крови.

1. Хронические лейкозы.
  2. Эритремия.
  3. Тромбоцитемии, сопровождающие другие заболевания, а также состояние после спленэктомии.
  4. Гемолитическая анемия.
  5. Переливание несовместимой крови.
  6. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
  7. Гемолитический шок.
  8. Гемолитическая уремия.
  9. Отравления ядами некоторых видов змей.
- III. Тромбгеморрагические синдромы с преобладанием активации по линии системы гемостаза, связанные с острым и хроническим васкулитом.

A Патологические состояния, при которых создаются условия для поступления в кровоток бактерий:

1. Феномен Санарелли.
  2. Феномен Швартцмана.
  3. Септический аборт.
  4. Дифтерия.
  5. Дизентерия.
  6. Тонзиллит.
  7. Менингококковый сепсис.
  8. Гастроэнтериты.
  9. Кумариновый некроз.
- Б. Аллергические реакции:
1. Феномен Артюса.
  2. Болезнь Мошкович.
  3. Болезнь Шенлейна—Геноха.
  4. Анафилактические состояния.
  5. Заболевания, приводящие к геморрагическому нефриту с цилиндрурией.

К приведенным этиологическим факторам синдрома ДВС следует добавить такие нередко встречающиеся состояния и заболевания, как шок всех видов (травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный, септический и др.), все терминальные состояния, деструктивные процессы в печени, почках, поджелудочной железе и других органах, иммунные и иммунокомплексные болезни, лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови и снижающими ее противосвертывающий и фибринолитический потенциалы, особенно при комбинированном их применении — альфа-адреностимуляторами, синтетическими прогестинами, Е-АКК и другими ингибиторами фибринолиза (З. С. Баркаган, 1988).

которых может наблюдаться генерализованный или локальный тромбогеморрагический или ДВС-синдром, достаточно велик. По-явно, что при одних заболеваниях он встречается чаще, при дру-гих — очень редко.

К патогенетическим факторам этого синдрома относятся: 1) пер-вичное поражение эндотелия сосудов; 2) первичное воздействие на тромбоциты растворимых комплексов антиген—антител; 3) пер-вичная инфузия прокаогулянтов — попадание в кровь тромбопласти-ческих веществ при перечисленных состояниях; 4) сочетание ука-занных факторов. При этом наступают полимикросвертывание крови и тромбоз, переходящие в дальнейшем вследствие гипо- и фибриногемии потребления и активации фибринолиза в кровоте-чение.

М. С. Мачабели (1970, 1981) различает четыре патогенетически связанные между собой стадии ТГС (синдрома ДВС).

1. Стадия гиперкоагулемии характеризуется быстрым или мед-ленным поступлением в кровяное русло тканевого тромбопластина и в результате этого признаками гиперкоагуляции крови. При очень быстром поступлении в кровь тромбопластина она может быть очень короткой, и лабораторными методами ее определить трудно.

2. Стадия нарастающей коагулопатии потребления и фибрино-литической активности. Отмечается ускоренное тромбопластинооб-разование, появляются признаки коагулопатии потребления в виде уменьшения количества тромбоцитов, содержания факторов свер-тывания крови (особенно фибриногена), регистрируется повышен-ный фибринолиз.

3. Стадия дефибринации и фибринолиза (дефибринационно-фибринолитическая) характеризуется резким снижением активнос-ти и содержания почти всех факторов свертывания крови, отсутст-вием фибриногена, резким повышением фибринолиза. Клинически часто терминальная стадия с резко выраженным геморрагиче-ским синдромом и летальным исходом заболевания.

4. Восстановительная стадия, или стадия остаточных тромбо-цитов и блокад, характеризуется восстановлением фибриногена и дру-гих факторов свертывания крови; клинику определяют остаточные явления тромбозов, подчас необратимые изменения функций раз-личных органов.

Б. И. Кузник с соавторами (1981, 1983) выделяют шесть основ-ных стадий ТГС, отождествляя его с гипергипокоагуляционным синдромом.

1. Гиперкоагуляция без формирования сосудистых сгустков ли-бо с образованием легко лизируемых сгустков, что может наблю-даться в физиологических условиях, а также при субклинических и легких формах заболевания. Функции органов не нарушены.

2. Гиперкоагуляция с формированием легко лизируемых сгуст-ков в локальных регионарных сосудах. Функции органов наруше-ны, но носят компенсированный характер.

3. Гиперкоагуляция с формированием трудно лизируемых сгуст-ков и развитием местного органного геморрагического синдрома в регионарных сосудах. Течение патологического процесса тяжелое, функции органов нарушены, проявляются клинически и носят суб-компенсированный характер.

4. Гиперкоагуляция с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Течение тяжелое, функции органов наруше-ны, присоединяется недостаточность «шокогенных» органов (над-почечников, почек, печени, легких и мозга).

5. Исход тяжелых заболеваний в результате прорыва боль-ших порций тромбопластина в кровоток с развитием тех же про-цессов и изменений, что и в IV стадии. Генерализации внутрисо-судистого свертывания способствуют аллергия, микст-инфекции, массивные гемотрансфузии и др. Иногда возникает первично при гипертонических вариантах и протекает по типу токсико-инфекци-онного шока.

6. Гипокоагуляция вплоть до полного отсутствия свертывания крови. Некротический и геморрагический синдромы. Недостаточ-ность надпочечников, печени, почек, легких, мозга.

При острых формах очень быстро развиваются пятая и шестая фазы ТГС. При подострой форме этот процесс протекает медленно и чаще всего возникает на фоне уже имеющихся II—IV фаз ТГС. В дальнейшем может развиваться V стадия ТГС. При хроническом течении процесс прогрессирует медленно и редко достигает пятой стадии.

Большинство исследователей при рассмотрении вопросов клини-ческой и лабораторной диагностики в развитии синдрома ДВС раз-личают три периода (З. С. Баркаган, 1980, 1988; А. И. Грицюк, 1983, 1985—1988; Д. П. Павловский, 1988; К. Raby, 1974; J. Vermylen, M. Verstraete, 1984, и др.).

Первый период имеет различную продолжительность: чаще не-большую — в хирургической и акушерской практике и большую — в кардиологической, характеризуется возрастающей гиперкоагуля-цией в сочетании со стазом в результате высвобождения тромбо-пластина, активации факторов контакта, ацидоза и т. д. Гиперкоа-гуляция сочетается с повышенной тромбопластической и гиперкоа-гуляцией внешней или внутренней систем гемостаза (тканевый или кровяной тромбопластин) или обеих одновременно. Она может быть связа-на с повышенной адгезивной и агрегационной активностью тром-боцитов, что само по себе приводит к образованию агрегатов с за-купоркой сосудов малого диаметра.

За первым периодом, часто очень коротким и скрытым при шо-ке, следует второй, характеризующийся развитием геморрагического

синдрома. В этот период отмечается высокая, но скрытая тромбопластическая активность. Это объясняется двумя причинами: 1) образующиеся тромбы в капиллярном русле или в крупных сосудах поглощают такие субстраты свертывающей системы, как протромбин, фибриноген и другие факторы, а также тромбоциты; из-за этого циркулирующая кровь обедняется компонентами гемокоагуляции; 2) активированные факторы свертывания крови удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой.

В течение третьего периода прогрессирует геморрагический синдром в связи с присоединением к коагулопатии потребления фибринолиза, обусловленного многочисленными отложениями фибрина. Кровь становится несвертываемой.

При хронических и ограниченных формах синдрома ДВС последовательность этих трех периодов такая же, но они прогрессируют медленнее, причем второй период может быть короче и вследствие этого остается незамеченным.

Д. Д. Зербино, Л. Л. Лукаевич (1982) указывают, что при этом синдроме имеет место окклюзия микроциркуляторных сосудов микротромбами различных типов (фибриновые, эритроцитарные, лейкоцитарные и тромбоцитарные). Фибрин — основной компонент тромбов всех видов. В фибриновых тромбах помимо фибрина может содержаться гиалин. Чисто фибриновые тромбы локализуются обычно в венах и представляют собой округлые формирования сплетенных фибриновых нитей. Гиалиновые тромбы — плотные гомогенные образования. Особенно часто их выявляют в гломерулярных капиллярах почки. Глобулярные тромбы, состоящие из эритроцитов, покрытых фибрином, обнаруживают при шоке. Выявляемые при ДВС отдельные нити фибрина, возможно, представляют собой определенную стадию формирования фибринового тромба (особенно часто подобные изменения обнаруживают в синусоидах печени и селезенки).

**Клиника.** Синдром ДВС (ТГС) как патофизиологическое понятие (распространенный и ограниченный) клинически проявляется симптомами основного заболевания и признаками гемокоагуляционного шока при острых формах; блокадой микроциркуляции в органах, гипоксией и тканевым ацидозом, глубокой дистрофией и дисфункцией органов, собственно тромбгеморрагическими и тромбоцитическими явлениями, анемией при острых и подострых формах (З. С. Баркаган, 1980, 1988).

По данным Т. Astrup, J. Tjepersen (1984), заподозрить синдром ДВС позволяют следующие признаки: гипотензия, склонность к кровоточивости, олигурия или анурия, конвульсии и кома, тошнота и рвота, диарея, боль в животе, одышка и цианоз.

Гемокоагуляционный шок возникает в острых случаях при анафилактическом, истинном кардиогенном, гемолитическом, септическом шоке; в терапевтической клинике он наблюдается сравнитель-

но редко. Нарушение микроциркуляции и тромбообразование — наиболее частые клинические проявления синдрома ДВС (ТГС). Они чаще выражены в легких и почках с соответствующей клинической картиной функциональной недостаточности органов вплоть до развития острой легочной, легочно-сердечной и почечной недостаточности. Эти нарушения часто сочетаются с тромбозами сосудов и инфарктами легких, почек, печени, селезенки, мозга, иногда миокарда, проявляющимися характерной симптоматикой.

По данным З. С. Баркагана (1980, 1981), тромбозы особенно часто возникают при затяжном течении первой (гиперкоагуляционной) фазы синдрома. Частым и опасным, но не обязательно явным признаком синдрома ДВС следует считать геморрагический диатез. Он характерен для второй стадии, когда развивается гипокоагуляция крови с тромбоцитопенией.

Клинические симптомы поражения отдельных органов: головного мозга — судороги, парезы, параличи, кома; почек — олигурия, анурия; печени — синдром Бадда—Киари вследствие очаговых некрозов с облитерацией печеночной вены; кишок — картина псевдомембранозного язвенного колита; кожи — некротические очаги и гангренозные поражения; гипофиза — пангипопитuitarизм (синдромы Шихена, Симмондса—Шихена), надпочечников — синдром надпочечниковой недостаточности на фоне бурного сепсиса (синдром Уотерхауса—Фридериксена).

Таким образом, острое и подострое течение синдрома ДВС имеет определенную, пусть не всегда четко очерченную симптоматику, которая присоединяется к клинике основного заболевания.

Кроме шока (истинного кардиогенного, анафилактического, инфекционно-токсического, гемолитического, после кровопотери, постгемотрансфузионного и др.), синдром ДВС в клинике внутренних болезней в виде острой и подострой форм — постоянный спутник генерализованного тромбоза (массивных тромбозов, тромбофлебитов), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей, в том числе мелких. По отношению к синдрому ДВС ТЭЛА чаще всего является вторичной, т. е. возникает как его осложнение (например, при тромбозах вен нижних конечностей, малого таза). Однако следует иметь в виду также возможность развития при ТЭЛА ограниченного синдрома ДВС (распространение тромбоза вокруг ТЭЛА с кровохарканьем). В этих случаях синдром ДВС имеет вторичный характер. Кроме синдрома ДВС, ТЭЛА может сопровождаться локальным внутрисосудистым свертыванием крови с распространением очага поражения или возникновением новых очагов (процесс протекает по типу тромбоэмболотромбоза, эмболотромбоза).

У больных острым инфарктом миокарда наиболее часто синдром ДВС регистрируется при истинном кардиогенном шоке. При этом у больных с I степенью шока (шок средней тяжести) он обр-атим почти в половине случаев, у больных со II (тяжелый шок)

и с III (ареактивный шок) степенью он необратим. При этом признаки ДВС-синдрома регистрируются как в артериальном, так и в венозном русле гемоциркуляции. Локальный синдром ДВС наблюдается в перинекротической зоне инфаркта миокарда, сопровождается наблюдающиеся при этом заболевании тромбозомболические осложнения (А. И. Грицюк, 1987, 1989; А. И. Грицюк с соавт., 1987, 1988).

Острый или подострый синдром ДВС может наблюдаться в случаях возникновения выраженной дыхательной недостаточности (при бронхиальной астме), тяжелых поражений печеночной паренхимы с исходом в печеночную недостаточность (при хронических гепатитах и циррозах печени), заболеваний почек, осложнившихся почечной недостаточностью. Он, как правило, включается в патогенез большинства терминальных состояний.

Синдром ДВС в различных вариантах сопровождается также такие заболевания, как ревматизм, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, проявляясь клинически то тромботическими, то геморрагическими осложнениями, нередко одновременно теми и другими (А. И. Грицюк, 1983, 1985, 1987). В зависимости от их локализации изменяются течение заболеваний, основная симптоматика.

Особо следует остановиться на хроническом синдроме ДВС. Он описан практически при всех хронических заболеваниях внутренних органов (атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, хронических неспецифических заболеваниях легких и т. д.). На наш взгляд, правильнее говорить не о хроническом синдроме ДВС, а, скорее, как считает И. Н. Бокарев (1982), о хроническом патологическом (противопоставляя физиологическому) внутрисосудистом микросвертывании крови. Клинически процесс не проявляется никакими специфическими симптомами. Локализуясь в различных органах, он протекает скрыто либо приводит к нарушению (усугублению имеющегося нарушения) функционального состояния, прогрессированию поражения отдельного органа, группы органов, системы.

В клинической диагностике синдрома ДВС существенное значение следует придавать динамическим изменениям. Особенно это относится к хроническим формам, которые при прогрессировании могут переходить в подострые и острые формы с соответствующей клинической картиной.

Лабораторная диагностика важна в начальных стадиях синдрома ДВС, когда его можно сравнительно легко купировать.

Для первой стадии синдрома ДВС характерны нарастание гиперкоагуляции, внутрисосудистой агрегации клеток крови: укорачивается время свертывания, контактной фазы, регистрируется гиперкоагуляция по аутокоагулограмме, повышается уровень фибриногена или он остается нормальным, активируются фибринолиз и

ретракция кровяного сгустка, становятся положительными паракоагуляционные тесты, отражающие содержание фибрин-мономерных комплексов (бета-нафтоловый, этаноловый и протамин-сульфатный). Усиливаются адгезия и агрегация тромбоцитов, снижается уровень антитромбина III. Количество тромбоцитов в пределах нормы или умеренно снижено. Последнее четко выявляется в динамике.

В переходной, второй, стадии синдрома ДВС нарастает гиперкоагуляция по одним тестам и нормализуется или снижается активность факторов свертывания крови по другим, т. е. возникают выраженные гиперкоагуляционные изменения. В этой стадии укороченные время свертывания и аутокоагулограмма нередко сопровождаются дальнейшим снижением уровня фибриногена, тромбоцитов. В связи с потреблением факторов свертывания крови снижается уровень в крови протромбина, проакцелерина и антигемофильного глобулина А, продолжает снижаться содержание антитромбина III. В плазме крови увеличивается содержание фактора 4 тромбоцитов; становится еще выше уровень фибрин-мономерных комплексов, определяются продукты деградации фибриноген-фибрина (ПДФ). Фибринолиз повышен, снижается содержание плазминогена в крови (потребление в процессе активации фибринолиза).

Третья, развернутая, стадия синдрома ДВС характеризуется дальнейшим усугублением коагулопатии потребления с резкими признаками гипокоагуляции крови вплоть до утраты ею свойств свертываться. Фибриногенопения становится максимальной, выражена тромбоцитопения, время свертывания резко увеличено, толерантность плазмы к гепарину снижена, значительно увеличено тромбиновое время, снижено содержание протромбина. Содержание фибрин-мономерных комплексов и ПДФ повышено. Нарастает анемия с увеличением в сыворотке крови уровня непрямого билирубина (Е. П. Иванов, 1983).

Начальная лабораторная диагностика осуществляется с помощью простейших тестов: времени свертывания крови, количества тромбоцитов и фибриногена, протромбинового и тромбинового времени. Более точную информацию можно получить с помощью расширенного набора тестов. В этом случае определяют также адгезивные свойства тромбоцитов, агрегационную способность пластинок (и эритроцитов), содержание в плазме фактора 4 тромбоцитов, V, VII, VIII, XIII факторов свертывания крови, парциальное тромбопластиновое время, гепарин, антитромбин III, фибринолитическую активность, плазминоген, ПДФ, фибрин-мономерные комплексы, производят запись тромбоэластограмм (М. С. Мачабели, 1981; Б. И. Кузник, В. Г. Патеюк, 1981; А. Д. Макацария, 1981).

З. С. Баркаган (1980, 1988), В. Г. Лычев (1986) рекомендуют использовать также ряд дополнительных, более чувствительных

тестов: силиконовое время свертывания крови, цельной и рекальцифицированной плазмы, активность XI и XII факторов (информация о состоянии гемокоагуляции в целом и о пусковых механизмах свертывания), каолин-кефалиновый и аутокоагуляционный тесты, чувствительные показатели гипокоагуляционных нарушений). Кроме того, можно использовать показатели, отражающие состояние тромбоцитарного и эритроцитарного гемостаза: показатели гемокоагуляции и фибринолиза, тромбоэластограммы в бестромбоцитной и тромбоцитной плазме, в обычной плазме и в плазме с аутогемолизатом эритроцитов. С помощью перечисленных проб в начальной стадии синдрома ДВС можно выявить гиперкоагуляцию, сочетающуюся нередко с тромбоцитопенией и гипофибриногемией, активацией фибринолиза. В дальнейшем гипокоагуляция и нарушения фибринолиза нарастают.

При ограниченном синдроме ДВС, по данным М. С. Мачабели (1981), многие из приведенных показателей не отличаются от нормы или обнаруживается повышение содержания ПДФ и фибрин-мономерных комплексов, может быть (не всегда) снижен фибринолиз.

Трудно диагностировать хроническую форму ДВС, так как у больных наблюдается нормальное или повышенное содержание свертывающих факторов. Однако при этом, по данным М. С. Мачабели (1981), Н. Я. Лагутиной (1981), И. Н. Бокарева (1982), в крови должно быть повышено содержание фибрин-мономерных комплексов, ПДФ, фактора 4 тромбоцитов и тромбоцитарного бета-тромбоглобулина. В динамике, как уже отмечалось, на фоне гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза появляются те или иные признаки гипокоагуляции и активации фибринолиза (если их не было вначале), определяемые обычными или специальными методами исследования.

Применение комплекса чувствительных методов, отражающих течение инициальных фаз процесса свертывания крови и фибринолиза, выявляющих начальные признаки гипокоагуляции крови, нарушения в гемокоагуляционном (плазменно-клеточно-сосудистом) гомеостазе, позволяет установить дополнительные критерии диагностики этой формы патологического внутрисосудистого свертывания крови.

В табл. 2 дана сводная характеристика применяемых для диагностики ДВС-синдрома лабораторных тестов и частота их изменений (З. С. Баркаган, 1988).

З. С. Баркаган и В. Г. Лычев (1989) приводят следующие комплексные лабораторные критерии распознавания ДВС-синдрома с вероятностью диагноза в пределах 95—99 %:

1. Тромбоцитопения + положительные паракоагуляционные тесты + повышение уровня ПДФ.

Таблица 2. Частота нарушений, выявляемых различными лабораторными тестами, у больных с ДВС-синдромом

Лабораторные показатели	Частота выявляемых нарушений, %		Лабораторные показатели	Частота выявляемых нарушений, %	
	Крайние величины разных авторов	Средние величины		Крайние величины разных авторов	Средние величины
Содержание тромбоцитов в крови	88—100	95	Стафилококковое склеивание и продукты деградации фибриногена	70—82	79
Тромбиновое время	59—85	75	Плазминоген (снижение)	58—95	74
Протромбиновое время	60—98	79	Факторы: Виллебранда (повышение)	67—89	73
Парциальное тромбопластиновое время	62—93	77	VIII (снижение)	13—72	—
Фибриноген	23—71	50	V (снижение)	25—61	40
Этаноловый тест	64—85	79	VII (снижение)	50—71	58
Протамни-сульфатный тест	30—89	52	XIII (снижение)	62—83	71
Растворимый фибрин (остаточный фибриноген сыворотки)	67—92	84	II (снижение)	45—65	55
Антитромбин III (снижение)	58—95	74	Фрагментация эритроцитов в мазке	27—100	67

2. То же, но без подсчета числа тромбоцитов + тромбоцитный фактор 4 (повышение).

3. Разнонаправленные сдвиги ПДФ + положительные паракоагуляционные тесты.

4. То же + тромбоцитопения.

5. Повышение содержания ПДФ, положительные паракоагуляционные тесты + гипофибриногемия + снижение уровня антитромбина III.

6. Паракоагуляционные тесты — подсчет тромбоцитов + уровень фибриногена + антитромбин III.

7. Глубокая гипокоагуляция + тромбоцитопения + повышение уровня ПДФ (при отрицательных паракоагуляционных тестах либо при положительном только ортофенантролиновом); вероятность ДВС-синдрома по комплексу «6» — 95 %; по комплексам «1», «2», «3», «5» — 97,5 %; по комплексу — «7» — 98 %; по комплексу — «4» — 99 %.

### ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Исследование системы гемостаза — важнейшая часть диагностики многих видов патологии. Оно необходимо для диагностики различных видов кровоточивости, тромбофилических и тромботических состояний, различных форм и стадий синдрома ДВС, для решения вопроса о лечебном или профилактическом назначении антикоагулянтной и тромболитической терапии, контроля за этими видами лечения. Наконец, при отдельных заболеваниях обнаруживают специфические изменения различных звеньев системы гемостаза, которые с успехом могут быть использованы для их диагностики и дифференциальной диагностики сходных заболеваний.

Ниже приведены основные, наиболее важные для клинициста методы исследования системы гемостаза, которые позволяют значительно усовершенствовать лечебно-диагностический процесс.

При этом выделены методы исследования первичного, сосудисто-тромбоцитарного, или микроциркуляторного, гемостаза и методы исследования вторичного, или макроциркуляторного, гемостаза, т. е. собственно процесса свертывания крови и фибринолиза.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОСТАЗА

Первичный (микроциркуляторный, или сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз обуславливает все реакции гемостаза в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100 мкм в диаметре. Заканчивается процесс формированием белого (тромбоцитарного) тромба, который после вязкого метаморфоза тромбоцитов и ретракции сгустка надежно стягивает края поврежденного микрососуда, препятствует его дилатации и не пропускает жидкую часть крови. На этом этапе гемостаза большое значение имеют реакции сосудистой стенки, обусловленные нейрогуморальной регуляцией контролирующих систем, а также появлением биологически активных субстанций — серотонина, тромбоксана А<sub>2</sub>, простаглицлина.

#### 1. Методы исследования сосудистого компонента гемостаза

Сосудистая стенка содержит различные факторы свертывания и фибринолиза, синтезирует мощный дезагрегант и вазодилатор — простаглицлин. Участие сосудистой стенки в реакциях физиологического и патологического гемостаза общепризнано, хотя изучено еще недостаточно. Это связано в первую очередь с отсутствием

адекватных приближенных методов ее исследования. Существующие методы малочисленны, а получаемые результаты нередко зависят от изменений в сосудах, а также от нарушений тромбоцитарного гемостаза.

#### 1. Пробы на резистентность капилляров

**Принцип.** После механического воздействия на капилляры кожи (давление, растяжение) у здорового человека не наступает каких-либо изменений. При неполноценности стенок микрососудов они приобретают повышенную ломкость, которая измеряется по их сопротивлению в ответ на различной интенсивности механическое воздействие. Давление может быть положительным (проба щипка, манжеточная проба и др.) и отрицательным (метод присосок).

**1.1. П р о б а щ и п к а.** Производится щипок кожи над ключицей. В норме изменения в области щипка отсутствуют. При пониженной резистентности капилляров на месте щипка появляются петехии или кровоподтеки, особенно отчетливо видимые через 24 ч.

**1.2. М а н ж е т о ч н а я п р о б а.** На верхней части ладонной поверхности предплечья (отступив 1,5—2 см от локтевой ямки) очерчивают круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжетку от аппарата для измерения артериального давления и в течение 5 мин поддерживают в ней давление 90—100 мм рт. ст. После снятия манжетки через 5 и 10—15 мин подсчитывают количество петехий в очерченном круге. В норме число петехий не превышает 10. При 11—20 петехиях проба считается слабоположительной (+), при 20—30 петехиях — положительной (++), при 30 петехиях и более — резко положительной (+++).

Следует обращать внимание не только на число петехий, но и на их размер. При снижении резистентности капилляров петехии могут быть размером более 1 мм в диаметре.

Положительные результаты проб на резистентность капилляров наблюдаются при поражении сосудов (первичные и вторичные васкулиты, инфекционно-токсические процессы, С-гиповитаминоз, эндокринные нарушения в менструальный период, при климаксе), выпадении ангиотрофической функции тромбоцитов, при всех видах тромбоцитопений, при тромбоцитопатиях (тромбастинии Гланцмана, болезни Виллебранда и др.), у больных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, при передозировке антикоагулянтов непрямого действия и дефиците факторов протромбинового комплекса.

Пробы на резистентность капилляров способствуют выявлению у больных склонности к кровотечениям и кровоизлияниям.

#### 2. Время кровотечения

**Принцип.** Определяется длительность кровотечения из капилляров и венул кожи, целостность которых нарушена строго дозированно, с помощью укола или разреза. Проба зависит от количества и функционального состояния тромбоцитов и капилляров.



2.1. Метод Дьюка (W. W. Duke, 1910). Мочку уха сгревают между пальцами в течение 1 мин, протирают спиртом и вновь сгревают настольной лампой с рефлектором до полного высыхания спирта. Стерильным ланцетом прокалывают кожу у ниже-наружного края мочки уха глубиной и шириной 3 мм. Сразу же после прокола включают секундомер. Выступающие капли крови промокают фильтровальной бумагой, не прикасаясь к ранке, через каждые 15 с. Секундомер останавливают в момент прекращения кровотечения. Для получения более точного времени кровотечения пробу производят при проколе мочек обеих ушей и рассчитывают среднюю величину. Норма — 2—4 мин.

Остановка кровотечения в первую очередь зависит от формирования в зоне поврежденных капилляров тромбоцитарного агрегата, поэтому при тромбоцитопении, нарушении функциональных свойств тромбоцитов и болезни Виллебранда время кровотечения будет увеличиваться.

С помощью метода выявляют грубые нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При многих тромбоцитопатиях его показания остаются нормальными. Поэтому в настоящее время чаще пользуются более чувствительными методами (A. D. Ivy с соавт., 1941; C. F. Borchgrevink и B. A. Waaler, 1958, 1961).

2.2. Проба Борхгревинка — Ваалера — модификация пробы Айви. Как при пробе Айви, на плечо накладывают манжетку сфигмоманометра при давлении 40 мм рт. ст. На предплечье делают 3 поперечных надреза глубиной 1 мм и длиной 0,08—1 см. Расстояние между надрезами должно быть около 1 см. Немедленно включают секундомер и по той же методике, что в тесте Айви, определяют время кровотечения. Рассчитывают его среднюю величину. Это первичное время кровотечения. Норма — 10—12 мин.

Вторичное время кровотечения определяют через 20—24 с. Вновь на то же плечо накладывают манжетку сфигмоманометра при давлении 40 мм рт. ст., после чего тупым концом осторожно снимают корочки с ранок-царапин, оставшихся после определения первичного времени кровотечения. Определяют время остановки возобновившегося после удаления корочек кровотечения. Норма вторичного времени кровотечения — 2 мин.

Первичное время кровотечения увеличивается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, резко и постоянно — при болезни Виллебранда. Вторичное время кровотечения — при патологии тромбоцитов и особенно болезни Виллебранда, а также при ряде коагулопатий — гемофилиях А и В (дефицит VIII и IX факторов), дефиците V и X факторов. Это свидетельствует о том, что вторичная остановка кровотечения в большей степени, чем первичная, зависит от состояния свертывающей системы крови и в меньшей степени — от функции тромбоцитов.

Таким образом, с помощью пробы Борхгревинка—Ваалера можно выявить выраженную патологию первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и вторичного (коагуляционного) гемостаза.

2.3. Тест толерантности к аспирину по Квику (A. I. Quick, 1966). Определяют время кровотечения по Дьюку до и через 2 ч после приема внутрь 0,65—1 г ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

Под влиянием ацетилсалициловой кислоты нарушается адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, что ведет к удлинению времени кровотечения, более выраженному у лиц со скрытой или явной неполноценностью одного из звеньев системы гемостаза.

В норме допустимо увеличение времени кровотечения не более чем в 1,5 раза по сравнению с исходной величиной.

У больных время кровотечения после приема ацетилсалициловой кислоты увеличивается в 2 раза и более. Резко положительным тест выпадает чаще при гемофилиях А и В, а также при других коагулопатиях, чем при тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях. Объясняется это тем, что при резко выраженных тромбоцитарных дефектах функция пластинок уже до приема ацетилсалициловой кислоты резко нарушена. Прием же препарата сказывается на функциональном состоянии тромбоцитов тем больше, чем менее выражен дефект пластинок. При выраженных коагулопатиях (гемофилии) резко нарушенный коагуляционный гемостаз компенсируется в зоне микроциркуляции сохранением адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота нарушает эту функцию, что ведет к значительному увеличению времени кровотечения.

Таким образом, время кровотечения в различных вариациях способствует выявлению у больных явлений геморрагофилии — склонности к кровотечениям.

3. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов (В. П. Балуда с соавт., 1983)

Под влиянием застоя крови, вызванного наложением манжетки, в кровь из сосудистой стенки поступают простаглицлин и другие термостабильные факторы, обладающие антиагрегационной активностью. Определяют степень агрегации до и после наложения на плечо манжетки.

В шприц, содержащий 1 мл натрия цитрата, из кубитальной вены берут 9 мл крови, смешивают ее с антикоагулянтом и хранят в сосуде с тающим льдом (для предотвращения инактивации простаглицлина). На вторую руку накладывают манжетку сфигмоманометра, определяют систолическое давление, повышают давление в манжетке на 10 мм рт. ст. и через 3 мин берут 9 мл крови в шприц с раствором натрия цитрата.

Кровь немедленно центрифугируют 5 мин при 1000 об/мин для получения богатой тромбоцитами плазмы. Плазму отсасывают, медленно помещают в тающий лед и до начала исследования (не более 1 ч) хранят в нем. Кровь повторно центрифугируют 20 мин при 3500 об/мин для получения бедной тромбоцитами плазмы, которую отсасывают и до начала исследования хранят в тающем льду.

Подсчитывают количество тромбоцитов в плазме, богатой тромбоцитами, полученной до создания венозного застоя.

Плазму, богатую тромбоцитами, разводят плазмой, бедной тромбоцитами, полученной до (1-я проба) и после (2-я проба) венозного застоя, до концентрации  $20^4$  в 1 мкл.

Полученную смесь встряхивают и инкубируют 10 мин при  $20-22^\circ\text{C}$ . Определяют агрегацию тромбоцитов в обеих пробах по G. V. Vorn (1962) с индуктором агрегации АДФ в конечной концентрации  $10^{-6}-10^{-7}$  М и при температуре в агрегометре  $20-22^\circ\text{C}$ .

По разнице в степени агрегации до и после венозного застоя судят об антиагрегационной активности сосудистой стенки. Рассчитывают индекс:

$$\text{Индекс антиагрегационной активности тромбоцитов} = \frac{\text{Агрегация тромбоцитов в плазме, бедной тромбоцитами, до венозного застоя}}{\text{Агрегация тромбоцитов в плазме, бедной тромбоцитами, после венозного застоя}}$$

Норма — 1,4—1,8. Уменьшение индекса указывает на снижение антиагрегационной активности стенки сосудов; наблюдается при тромбофилии.

4. Метод определения антитромбина III сосудистой стенки (В. П. Балуда с соавт., 1988)

Под влиянием застоя крови, вызванного наложением манжетки, в кровь из сосудистой стенки поступает антитромбин III. Определяют содержание антитромбина III до и после наложения на плечо манжетки.

II. Методы исследования функционального состояния форменных элементов как компонента гемостаза

В первичном (микроциркуляторном, или сосудисто-тромбоцитарном) гемостазе основную роль играют сосудистая стенка и тромбоциты. Следует, однако, иметь в виду, что тромбоциты содержат различные компоненты свертывания крови и фибринолиза, т. е. принимают участие в реализации как первичного, так и вторичного (макроциркуляторного) гемостаза. Поэтому рассмотрение их в разделе методов исследования первичного гемостаза в определенной степени условно. То же следует сказать и о других форменных элементах крови (эритроцитах и лейкоцитах). Участие эритроцитов в процессах гемостаза в последние годы усиленно изучается, и уже

определены определенные результаты. Наименее изученными в этом отношении являются лейкоциты. Поэтому наибольшее количество методов исследования относится к изучению тромбоцитарного как наиболее важного компонента гемостаза, меньшее количество — к изучению лейкоцитарного компонентов.

1. Исследование показателей тромбоцитарного компонента гемостаза

1.1. Определение количества тромбоцитов в крови или плазме. Тромбоциты можно подсчитывать в мазках крови и в плазме. Последний метод имеет преимущества и намного точнее, чем методы определения числа пластинок в мазках. Для подсчета в камере используют обычную микроскопию или фазово-контрастную приставку.

1.1.1. Определение количества тромбоцитов с помощью фазово-контрастного микрофотографирования. Производится прямой подсчет предварительно окрашенных тромбоцитов в камере Горяева с применением в качестве разводящей и гемолизирующей жидкости 1 % раствора аммония оксалата. При подсчете пользуются микроскопом с фазово-контрастной приставкой.

Техника исследования та же, что и в предыдущем методе, но с применением в качестве разводящей жидкости раствора аммония оксалата. Кровь набирают в смеситель до метки 1, разводят аммонийным оксалатом до метки 101 (разведение 1:100). Таким же образом заполняют второй смеситель. Вместо смесителей можно использовать пробирки. В пробирку к 0,02 мл крови доливают 1,98 мл раствора аммония оксалата, затем тщательно перемешивают, заполняют камеры Горяева и подсчитывают тромбоциты. При микроскопии используют зеленый светофильтр. После установки на микроскопе фазовых объектов и фазового конденсора производят фокусировку объективов  $40\times$  на сетке камеры Горяева. Устанавливают освещение, центрифугируют изображение фазовой пластинки и кольцевой диафрагмы и подсчитывают тромбоциты в 25 больших квадратах. Расчет такой же, как при предыдущем методе, но число тромбоцитов, полученных в 25 квадратах, умножают на 1000 (разведение здесь 1:100, в предыдущем методе 1:200).

Норма — 174 000 — 426 000 клеток в 1 мкл крови, или  $174 \cdot 10^9/\text{л}$  —  $426 \cdot 10^9/\text{л}$  (В. П. Балуда с соавт., 1980), 150 000—450 000 в 1 мкл, или  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  —  $450 \cdot 10^9/\text{л}$  (Е. И. Иванов, 1983).

Снижение числа тромбоцитов может быть причиной тромбоцитопатий с развитием геморрагического диатеза. Критическое число тромбоцитов —  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ . При дальнейшем уменьшении числа тромбоцитов, как правило, возникают кровотечения.

1.2. Тромбоцитарная формула. В специально окрашенных мазках изучают размер, форму и структуру тромбоцитов, по которым судят о зрелости тромбоцитов.

Мазки крови делают без стабилизатора (ЭДТА или магия сульфата). Их фиксируют 15 мин в абсолютном метиловом спирте и красят 45 мин смесью красок по Нохту (10 частей раствора азур-а, 5 частей раствора эозина и 10 частей водопроводной воды). Азур II и эозин используются в разведении 1:1000. Возможно также окрашивание мазков по Романовскому—Гимзе.

Тромбоциты здорового человека обычно округлые или овальные, среднего размера (2—4 мкм). В них хорошо видны центральная зернистая часть, состоящая из 5—20 азурофильных гранул (грануломер), и периферическая гомогенная часть (гиаломер) с сиреневым оттенком; в нем различают вакуоли и псевдоподии.

Структура тромбоцитов отражает степень их зрелости. Различают юные, зрелые и старые кровяные пластинки. При патологии встречаются тромбоциты раздражения и дегенеративные пластинки.

Юные формы тромбоцитов отличаются от зрелых форм нерезкими контурами, несколько большей величиной (более 4 мкм), выраженной базофилией гиаломера и нежной необильной азурофильной зернистостью.

Зрелые формы, наиболее типичные,— округлые или овальные, с ровными контурами, диаметром 2—4 мкм, в них четко разделяются грануломер с хорошо выраженной красно-фиолетовой зернистостью и голубовато-розовый (сиреневый) гиаломер.

Старые формы как бы сморщены, их диаметр менее 2 мкм, грануломер насыщенно-фиолетового цвета, занимает всю центральную часть; гиаломер узкий, располагается по периферии пластинки, светло-розового цвета.

Тромбоциты раздражения полиморфны. Встречаются гигантские колбасовидные, хвостатые и тому подобные пластинки диаметром 7—9 и даже 12 мкм.

Дегенеративные формы не содержат зернистости (гиалнные, голубые пластинки) или имеют темно-фиолетовую зернистость в виде комков или мелких осколков (пылинок); встречаются и вакуолизированные пластинки.

Тромбоцитарная формула у практически здоровых людей по М. И. Корневской (1967): юные — 0—0,8, зрелые — 90,3—96,1, старые — 2,2—5,6, дегенеративные — 0—0,2, раздражения — 0,8—2,3, вакуолизированные — 0 %.

Увеличение числа юных форм («помолодение», или сдвиг тромбоцитарной формулы влево) отмечается при повышенной регенерации костного мозга (гемолитическом кризе, посттрансфузионных осложнениях, лейкозе, после кровопотери, спленэктомии и др.). Большое число старых форм («постарение», или сдвиг тромбоцитарной формулы вправо) чаще всего обнаруживают у больных раком. Формы раздражения присущи тромбоцитопеническим состояниям. Количество старых и дегенеративных тромбоцитов увеличи-

вается у больных с наследственными и симптоматическими тромбоцитопениями, циррозом печени, у отравившихся бензолом и др. При миелопролиферативных болезнях (хроническом миелолейкозе, тромбоцитемии, полицитемии и др.) в периферической крови наряду с формами раздражения встречаются тромбобласты — фрагменты ядер мегакариоцитов, окруженные цитоплазмой с отшнуровывающимися пластинками. Мегатромбоциты характерны для синдрома врожденной тромбопатии Бернара—Сулье, врожденной панмиелоцитопатии с тромбопатией Мея—Хегглина, а макротромбоциты (диаметром менее 1,5 мкм) — для синдрома наследственного иммунного дефекта с явлениями тромбоцитопении Вискотта—Олдрича (Е. П. Иванов, 1983).

1.3. Определение адгезивной способности (ретенции) тромбоцитов. Определяют способность тромбоцитов к адгезии по убыли их из крови при пропускании через стандартную колонку со стеклянными шариками, с кетгутом, со стекловолокном.

Наибольшее распространение получил метод определения адгезивности тромбоцитов на стекловолокне по Т. А. Одесской с соавторами (1971).

Готовят косички из стекловолокна, для чего 3 пучка нитей из стекловолокна сплетают в косичку длиной 7 см. Масса косички — 370 мг. До приготовления косички нити промывают ацетоном и высушивают. Перед употреблением косички смачивают изотоническим раствором натрия хлорида, протирают марлевой салфеткой и подвешивают в вертикальном положении.

Силиконированной иглой из вены берут кровь и немедленно ее смешивают в отношении 9:1 с раствором натрия цитрата. Из крови берут часть для подсчета тромбоцитов фазово-контрастным методом. Затем 0,2—0,3 мл крови по каплям наносят силиконированной пипеткой на верхний конец фильтра-косички так, чтобы первая капля крови отделилась от нижнего конца косички и упала на силиконированное часовое стекло через 30—40 с. Время прохождения крови через косичку регистрируется с помощью секундомера. Подсчитывают количество тромбоцитов в крови, прошедшей через косичку. Разница между количеством тромбоцитов крови до пропуска через фильтр-косичку и после прохождения крови через фильтр, выраженная в процентах, отражает степень ретенции (адгезии) тромбоцитов на фильтре.

Расчет производят по формуле:

$$\frac{A-B}{A} \times 100 = \text{ретенция (адгезия) в \%}$$

где А — количество тромбоцитов крови до фильтрации,  
В — количество тромбоцитов крови после фильтрации.

В норме показатель колеблется в пределах от 20 до 50 % (В. П. Балуда с соавт., 1980), от 26,09 до 48,89 % (Е. П. Иванов, 1983).

Модификации метода. Вместо стекловолкна в качестве фильтра можно использовать колонку с кетгутом (мелко нарезанным кусочками длиной 1—1,5 мм кетгутом (массой 0,2 г заполняют опиленный конец пипетки объемом 2 мл на высоту 4 см). В методике G. Hellem (1960), E. W. Salzman (1963) и его модификациях (А. Д. Смолянишки с соавт., 1985) в качестве фильтра используют стеклянные шарики диаметром 0,5 мм, массой 1,5 г, которыми заполняют поливиниловую трубку с внутренним диаметром 3 мм и длиной 13,5 см. Описан также микрометод определения адгезивности тромбоцитов (С. И. Чеканина, 1980), который сопоставим с макрометодом (Е. П. Иванов, 1983). Все же микрометоды уступают по точности макрометодам.

Снижение адгезивных свойств тромбоцитов свидетельствует о геморрагофилии (склонности к кровотечениям), ряде врожденных (наследственных) и симптоматических тромбоцитопатий, сочетается с различными нарушениями агрегационных функций пластинок (тромбастения Гланцманна, уремия, лейкозы и т. д.) или без них (болезнь Виллебранда, парциальные тромбоцитопатии). Повышенные адгезивности тромбоцитов может быть признаком тромбофилии (склонности к тромбозам).

1.4. Исследование агрегационной активности тромбоцитов фотометрическим методом с графической регистрацией процесса по G. V. Vogt (1962, 1963). Принцип основан на регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы (около 200 000 клеток в 1 мкл крови, или  $200 \cdot 10^9$ /л клеток), полученной из венозной крови в условиях силиконирования и стабилизации 3,8 % раствором натрия цитрата до и после внесения в нее определенного количества АДФ или другого агреганта при постоянном помешивании плазмы.

Исследования проводят либо в специальных фотометрах — агрегатографах или агрегометрах, либо на переоборудованных (со встроенной мешалкой, термостатическим устройством) фотоэлектроколориметрах, спектрофотометрах с подключением регистрирующего аппарата (потенциометра) или без него.

Плазма со взвесью тромбоцитов при агрегации меняет свои оптические свойства (просветляется). Изменение оптической плотности плазмы регистрируют на движущейся ленте и получают графическую запись — агрегатограмму. При отсутствии регистрирующего устройства через определенные промежутки времени (15 с, 30 с) снимают показания фотоэлектроколориметра (спектрофотометра) и вычерчивают кривую агрегации тромбоцитов.

В кювету фотоэлектроколориметра (10,07 мм) помещают 3,5 мл (в меньшую кювету — 1,5—1 мл) тромбоцитной плазмы. В плазму погружают стержень мешалки, устанавливают ФЭК на «0» относительно дистиллированной воды. Включают мешалку (300 об/мин) и регистрирующее устройство. После начальной записи нулевой линии в кювету вводят один из агрегирующих агентов.

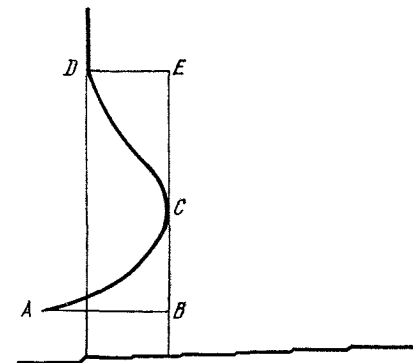
Современная диагностика тромбоцитопатий основана на развернутом изучении агрегации тромбоцитов под влиянием следующих агрегантов: АДФ (в малых и больших концентрациях), коллагена, адреналина, малых доз тромбина, коллагена, серотонина, ристоцетина (ристомидина). При необходимости применяют также неочищенный концентрат фактора VIII из бычьей плазмы, простагландины и другие агенты. В качестве мощного индуктора агрегации может быть использован также гемолизат эритроцитов (Л. З. Баркаган с соавт., 1986).

В оценку агрегации включается также косвенное определение реакции освобождения из тромбоцитов внутриклеточных агрегирующих агентов — адреналина, АДФ, серотонина. Эта оценка основана на выявлении характерной второй волны на агрегатограммах, полученных с помощью адреналина или малых доз АДФ и, по нашим данным, тромбина. При нарушении «реакции освобождения» вторая волна агрегации отсутствует.

Разные образцы агрегирующих агентов существенно отличаются друг от друга. Поэтому для каждого образца любого агрегирующего агента необходимо определять оптимальные дозы препарата и обрабатывать нормальные параметры агрегатограммы. Исходные показатели лучше всего определять с помощью стандартизированных фирменных агрегирующих агентов, например, из французского набора «агротест». АДФ фирмы «Ренал» чаще всего дает максимальную агрегацию в конечной концентрации 0,01 мг/мл, а двухволновую — в концентрации 0,002—0,005 мг/мл. Эффективная доза адреналина (сухого, не ампульного!) для большинства препаратов равна 3—5 мкг/мл, тромбина — 0,05—0,1 ед/мл, ристоцетина (ристомидина) — 0,7—1 мг/мл (В. П. Балуда с соавт., 1980).

Для регистрации коллаген-агрегации тромбоцитов Л. А. Белова с соавторами (1985) предложили стандартный препарат коллагена — колатрон. Это комплекс из 2 ампул, одна из которых содержит 1 мл ферменторастворенного коллагена в 0,1 н. уксусной кислоте с концентрацией 0,1 %, другая — 1 мл смеси 0,1 н. раствора едкого натра и 0,1 н. раствора двухзамещенного фосфата натрия в равных количествах. При смешивании этих компонентов образуется рабочий раствор коллагена с концентрацией 0,05 % и рН 7—7,2. Ампулы хранят при температуре от 0 до 4 °С и смешивают перед проведением теста. В опыте используют колатрон с конечной концентрацией 50 мкг/мл.

Рис. 11. Схема нормальной агрегатограммы



О степени агрегации судят по величине снижения оптической плотности, свидетельствующей о степени отклонения плечика потенциометра от нулевой линии. По кривой (рис. 11) определяют следующие показатели:

1) время максимальной агрегации — время от А до Д (в минутах) — с момента добавления агрегирующего агента до вершины кривой агрегатограммы;

2) степень агрегации — отношение сниженной оптической плотности на высоте агрегации ВД к исходной оптической плотности (в процентах);

3) скорость агрегации — отношение сниженной оптической плотности на высоте агрегации ВД ко времени максимальной агрегации АД (в ед. экстинкции/мин);

4) степень дезагрегации — отношение повышенной оптической плотности на высоте дезагрегации ВЕ к оптической плотности на высоте агрегации ВД (в процентах);

5) скорость дезагрегации — отношение повышенной оптической плотности на высоте дезагрегации ВЕ ко времени максимальной дезагрегации СЕ (в ед. экстинкции/мин).

Нормативы, выведенные в нашей лаборатории (А. И. Ивашковский, 1986), следующие: степень агрегации — 4—13,5 %; скорость агрегации — 0,02—0,06 ед. экстинкции/мин; время максимальной агрегации — 2,3—4,1 мин; степень дезагрегации — 25—100 %; скорость дезагрегации — 0,004—0,02 ед. экстинкции/мин.

При изучении в нашей лаборатории (Н. В. Сопина, 1987) приведенных выше показателей агрегатограммы тромбоцитов с различными индукторами у практически здоровых людей выявлены определенные отличия в зависимости от используемого агреганта (табл. 3).

В наибольшей степени агрегация тромбоцитов была выражена при воздействии адреналином, в наименьшей — при воздействии АДФ. Скорость образования агрегантов при стимуляции АДФ также была наименьшей, в остальных случаях примерно одинаково высокой. Наибольшая способность тромбоцитов к дезагрегации отмечалась при действии на них тромбином. У всех доноров тромбоцитарные агреганты подверглись дезагрегации (у 42 % — полной). При агрегации, стимулированной адреналином, в 14 % случаев дез-

Таблица 3. Показатели агрегационной активности тромбоцитов у практически здоровых людей ( $X \pm t$ )

Агрегант	Агрегация			Дезагрегация		% обследованных, у которых наблюдалась 2-я волна агрегации (реакция освобождения)
	Степень, %	Скорость, ед. экстинкции в 1 мин	Время максимальной агрегации, мин	Степень, %	Скорость, ед. экстинкции в 1 мин	
АДФ	11,2±0,91	0,036±0,004	3,2±0,16	61,1±2,4	0,612±0,002	37
Тромбин	16,8±1,14	0,093±0,011	2,16±0,13	82±2,2	0,031±0,003	82
P <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Серотонин	20,2±1,26	0,09±0,008	4,2±0,36	65,3±2,6	0,02±0,003	22
P <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P <sub>2</sub>	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Адреналин	27,4±3,1	0,086±0,017	3,4±0,26	34,0±0,35	0,021±0,003	100
P <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P <sub>2</sub>	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P <sub>3</sub>	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Примечание. P<sub>1</sub> — достоверность различия по сравнению с АДФ-агрегацией, P<sub>2</sub> — по сравнению с тромбин-агрегацией, P<sub>3</sub> — по сравнению с серотонин-агрегацией.

агрегация полностью отсутствовала, однако при этом 2-я волна агрегации (реакция освобождения) наблюдалась у всех доноров, в то время как при индуцировании тромбином — в 82 % случаев, АДФ — в 38 % и серотонином — в 22 %. При тромбин-агрегации часто выявлялась двухфазная реакция освобождения.

Таким образом, АДФ и серотонин можно рассматривать как слабые индукторы, вызывающие у большинства практически здоровых людей только агрегацию, хотя последняя у серотонина более значительно выражена по сравнению с АДФ и тромбином и уступает лишь адреналину. Основную реакцию тромбоцитов — секрецию — все же вызывают тромбин и адреналин.

При сравнении результатов агрегационной активности у мужчин и женщин существенного различия почти по всем показателям отмечено не было (табл. 4).

Существует ряд модифицированных микрометодов определения агрегационной активности тромбоцитов (Н. И. Тарасова, 1974; В. П. Балуда с соавт., 1976, 1980; А. С. Шитикова, 1984; Л. З. Баркаган с соавт., 1986, и др.), однако их чувствительность ниже, чем макрометодов.

Снижение агрегационной и повышение дезагрегационной активности тромбоцитов наблюдается при геморрагофилиях.

Т а б л и ц а 4. Показатели агрегационной активности тромбоцитов у практически здоровых людей в зависимости от пола ( $\bar{X} \pm m$ )

Агрегат	Пол	Агрегация			Дезагрегация		
		Степень, %	Скорость, ед. экстинкции в 1 мин	Время макс.имальной агрегации, мин	Степень, %	Скорость, ед. экстинкции в 1 мин	% обследованных, у которых наблюдалась 2-я волна агрегации (реакция высвобождения)
АДФ	М	10,7 ± 1,3	0,033 ± 0,006	3,5 ± 0,21	54,8 ± 3,4	0,012 ± 0,003	38
	Ж	11,5 ± 1,3	0,039 ± 0,007	3,1 ± 0,017	65,5 ± 4,5	0,016 ± 0,004	23
Тромбин	М	18 ± 1,85	0,083 ± 0,008	2,5 ± 0,16	80,1 ± 2,7	0,032 ± 0,003	80
	Ж	20,3 ± 3	0,137 ± 0,028	1,9 ± 0,11	90 ± 3,9	0,044 ± 0,006	100
Серотонин	М	17,8 ± 1,55	0,083 ± 0,01	2,5 ± 0,15	60,4 ± 4,2	0,018 ± 0,002	21
	Ж	22 ± 3,2	0,092 ± 0,018	2,8 ± 0,35	71,2 ± 4,2	0,019 ± 0,003	31
Адреналин	М	26,1 ± 2,8	0,91 ± 0,02	3,4 ± 0,32	31,4 ± 4,7	0,024 ± 0,005	100
	Ж	25,6 ± 5,2	0,073 ± 0,012	3,5 ± 0,57	25,8 ± 8,6	0,021 ± 0,006	80

Примечание. Р — достоверность различия данных у мужчин и женщин приведена только при достоверном различии.

Полное отсутствие или резкое снижение агрегации пластинок характерно для различных видов качественной неполноценности и дисфункции тромбоцитов наследственного или приобретенного генеза, при этом в одних случаях наблюдается развернутое нарушение всех или почти всех агрегационных функций (тромбастиния Гланцманна, эссенциальная атромбинемия И типа и др.), при других — парциальный парез реакции тромбоцитов на 1—2 реагирующих агента; при ряде тромбоцитопатий отсутствует реакция высвобождения и агрегатограммы (на малые дозы АДФ и на адреналин) характеризуются отсутствием второй волны, ранним наступлением глубокой дезагрегации. Изолированное, или преимущественное нарушение ристоцин (ристомнин)-агрегации наблюдается в основном при большинстве молекулярных вариантов болезни Виллебранда и макроцитарной тромбоцитодистрофии Бернара—Сулье. В первом случае это нарушение обусловлено отсутствием в плазме большого фактора Виллебранда, в связи с чем ристоцин-агрегация восстанавливается после прибавления небольшого количества нор-

мальной бестромбоцитной плазмы. При болезни Бернара—Сулье дефектны сами тромбоциты, отличающиеся гигантскими размерами, и нарушение не устраняется нормальной плазмой (В. П. Балуда с соавт., 1980).

Высокая агрегационная и низкая дезагрегационная активность тромбоцитов свидетельствуют о тромбофилии.

1.5. Определение активности фактора 3 тромбоцитов (по V. Rabiner, O. Hrodek, 1968; З. С. Баркагану, 1975). Активность фактора 3 тромбоцитов определяется по разнице каолинового (целитового) времени рекальцификации плазмы, богатой и бедной тромбоцитами.

В силиконированной пробирке венозная кровь смешивается с раствором натрия цитрата в соотношении 9:1. Богатую тромбоцитами плазму получают центрифугированием крови в течение 5—7 мин при 1000 об/мин и температуре не выше 10 °С. Подсчитывают количество тромбоцитов в плазме (фазово-контрастным методом). Из богатой тромбоцитами плазмы (половины объема) получают бедную тромбоцитами плазму путем ее центрифугирования в течение 30 мин при 4000 об/мин и температуре 8 °С. В пробирки с 0,1 мл богатой и бедной тромбоцитами плазмы добавляют суспензию каолина или целита (0,1 мл) и, постоянно помешивая, ставят на 2 мин на водяную баню при 37 °С. Ровно через 2 мин в смесь добавляют 0,1 мл раствора кальция хлорида и определяют время рекальцификации. Разница во времени рекальцификации богатой и бедной тромбоцитами плазмы характеризует активность фактора 3 тромбоцитов.

Норма — 15—31 с ( $22,5 \pm 0,9$ ).

Снижение содержания фактора 3 тромбоцитов наблюдается при тромбоцитопениях и ряде тромбоцитопатий.

1.6. Определение активности фактора 4 тромбоцитов (по Л. А. Матвиенко и М. А. Катовщиковой, 1964). Содержание фактора 4 тромбоцитов по этой методике оценивается по антигепариновой активности тромбоцитов. Объектом исследования является взвесь тромбоцитов. В пробирку, находящуюся на водяной бане при 37 °С, вводят 0,1 мл субстратной плазмы (плазмы здорового без тромбоцитов), 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида и 0,1 мл раствора гепарина (должен увеличивать нормальное тромбиновое время в 3—4 раза, т. е. до 90—100 с). Через 30 с добавляют 0,1 мл раствора тромбина (нормальное тромбиновое время 30—40 с). Отмечают время свертывания. Затем повторяют реакцию, заменив 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида 0,1 мл тромбиновой взвеси. Укорочение тромбинового времени за счет активности фактора 4 тромбоцитов определяют по формуле:

$$V = 100 - \frac{A_1 \times 100}{A}$$

v — активность фактора 4 тромбоцитов; А — тромбиновое время гепаринизированной плазмы; А<sub>1</sub> — тромбиновое время после доавления тромбоцитов.

Норма — 32—64 %. Активность фактора 4 тромбоцитов значительно возрастает при тромбофилии, ДВС-синдроме и других состояниях.

Описанный метод определения тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови по антигепариновой активности тромбоцитов получил широкое распространение в связи с простотой его выполнения. Более чувствительным и точным, хотя и более сложным все же является иммунологический метод определения содержания этого тромбоцитарного фактора. М. В. Благоклонный и А. Д. Кузнецова (1987), сопоставляя оба метода, пришли к выводу, что антигепариновая активность тромбоцитов может быть использована для оценки содержания фактора 4 тромбоцитов в плазме крови, однако она в большей степени отражает повышенную спонтанную агрегацию тромбоцитов *in vitro*, тогда как иммунологическая методика — повышенную спонтанную агрегацию тромбоцитов непосредственно в кровотоке.

1.7. Определение ретракции кровяного сгустка. Принцип основан на определении объема ретрагируемой сыворотки. Венозную кровь (5 мл) немедленно после взятия помещают в градуированную центрифужную силиконированную пробирку с делениями по 0,1 мл. Пробирку закрывают пробкой с прорезью через центр стеклянной палочкой или проволокой со спиралью на конце таким образом, чтобы спиралевидный конец был погружен в сыворотку. Пробирку устанавливают на водяной бане при 37 °С и следят за свертыванием. Через 1 ч после свертывания крови палочку (проволоку) осторожно удаляют вместе со сгустком. Объем оставшейся сыворотки и клеток определяют по градуированной пробирке. С учетом гематокрита рассчитывают ретракцию кровяного сгустка в процентах по формуле:

$$P = \frac{A}{B} \times 100,$$

где Р — ретракция сгустка, А — количество ретрагированной сыворотки, В — общее количество сыворотки в 5 мл крови (по гематокритному числу).

Норма — 48—64 %. Недостаточная ретракция наблюдается при выраженной тромбоцитопении (менее 100 · 10<sup>9</sup>/л клеток), некоторых видах качественной неполноценности кровяных пластинок, излеченной эритроцитозе (полиглобулии, эритремии), увеличении гематокритного числа. Ложно завышенная ретракция наблюдается при полицитемии, снижении гематокритного числа, гипофибриногенемии.

1.8. Другие методы исследования тромбоцитарного компонента гемостаза включают определение показате-

телей тромбозаграммы, коагулограммы и фибринолиза в бестромбоцитной (бедной тромбоцитами) и в тромбоцитной (богатой тромбоцитами) плазме. На основании сопоставления результатов, полученных в той и другой плазме, можно косвенно сделать заключение о характере и степени участия тромбоцитов в различных фазах процесса свертывания крови (тромбопластино-, тромбино- и фибринообразования), в формировании антикоагулянтного, фибринолитического и антифибринолитического ее потенциалов. Методы исследования и интерпретация полученных результатов будут рассмотрены при описании соответствующих методик, характеризующих вторичный гемостаз, антикоагулянтную активность крови и фибринолитический процесс, а также инструментальных методов изучения гемостаза.

## 2. Изучение показателей эритроцитарного компонента гемостаза

Исследование агрегационной активности эритроцитов. Агрегация эритроцитов наступает под действием плазматических и гемодинамических факторов. Значительное влияние оказывают и собственно эритроцитарные факторы, одним из которых является величина отрицательного заряда на поверхности клеток, определяющая суспензионную стабильность крови, так как при его изменении увеличивается агрегационная активность эритроцитов. J. R. O'Brien (1962, 1966) при изучении строения мембраны эритроцита обнаружил агрегационный эффект у органического красителя голубого альциана (Alcian blue). Добавление голубого альциана к взвеси отмытых эритроцитов приводило к выраженной клеточной агрегации. Агрегацию эритроцитов вызывают также гамма-глобулин, фибриноген, декстран. A. Larcau и J. F. Stolz (1969, 1970) выделяют также серотонин и АДФ-агрегацию эритроцитов. При определении агрегационной активности эритроцитов чаще всего используют голубой альциан, фибриноген, гамма-глобулин и АДФ.

2.1. Определение агрегационной активности эритроцитов, индуцированной голубым альцианом (по В. А. Люсову с соавт., 1976). В основу положен метод G. V. R. Born (1962, 1963), предложенный для графической записи агрегационной активности тромбоцитов.

Для приготовления клеточной суспензии эритроцитов 1 мл цельной крови смешивают с 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 9:1 и затем трижды отмывают в 10 мл буфера Оурена — Михаэлиса с рН 7,3 ± 0,61 по прописи Оурена — Коллера. Вначале готовят раствор А: натрия вероната — 7,36 г, натрия ацетата — 4,86 г, дистиллированной воды — 250 мл. Затем — буфер: раствора А — 250 мл, 4,25 % раствора натрия хлорида — 200 мл, 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты — 217 мл, дистиллированной воды — 683 мл. Буфер хранят в холодильнике при +4 °С.

Отмывают эритроциты путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 10—15 мин. После трехкратного промывания и удаления супернатанта микропипеткой берут 0,01 мл отмытых оставшихся эритроцитов, которые затем ресуспендируют в 10 мл буфера Оурена. Для проведения исследования необходимо иметь концентрацию клеточной суспензии (100 000 ± 20 000) эритроцитов в 1 мкл, или  $(100 \pm 20) \cdot 10^9/\text{л}$ . Содержание эритроцитов определяют путем их подсчета под микроскопом.

К 1 мл суспензии отмытых эритроцитов в буфере Оурена с указанной концентрацией клеток, налитой в кювету фотоэлектроколориметра с рабочей гранью 3 мм, добавляют 0,5 мл голубого альциана, предварительно растворенного в дистиллированной воде. Последовательность выполняемых манипуляций такая же, как при исследовании агрегации тромбоцитов. Перемешивают штопорообразной мешалкой со скоростью вращения 200 об/мин. При фотоколориметрировании используют светофильтр № 6.

На основании многочисленных исследований В. А. Люсов с соавторами (1976) пришли к выводу, что выведенный ими показатель — скорость агрегации — является наиболее информативным для оценки агрегатограммы. Доказательством этого служит пример агрегатограмм эритроцитов у больного с кардиогенным шоком, где, по сравнению с нормальной агрегатограммой, наблюдается резкое ускорение процесса агрегации.

**2.2. Определение агрегационной активности эритроцитов, индуцированной фибриногеном.** Кровь, полученную из локтевой вены, стабилизируют 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 1:9, после чего ее подвергают центрифугированию при 3000 об/мин в течение 20 мин. Отсасывают плазму, бедную тромбоцитами. Из осадка эритроцитов готовят суспензию, как это описано в методике с голубым альцианом. 1 мл плазмы, бедной тромбоцитами, с 0,1 мл эритроцитарной суспензии наливают в кювету ФЭК с рабочей гранью 3 мм. В кювету опускают мешалку и включают ее со скоростью 200 об/мин. Величину оптической плотности регистрируют при зеленом светофильтре. После этого, не выключая мешалку, добавляют 0,1 мл раствора фибриногена с конечной концентрацией 0,01 г/л. Записывают агрегатограмму эритроцитов с отметкой времени. При отсутствии регистрирующего устройства включают секундомер и через каждые 30 с фиксируют изменения оптической плотности суспензии эритроцитов до максимального ее падения.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории Н. В. Ивановой (1980, 1981), Л. Г. Карпович (1984), А. П. Ангелуцей (1985), показали, что, кроме определения скорости агрегации, для более полной характеристики процесса имеет значение также определение степени агрегации эритроцитов. Таким образом, агрегационная

активность эритроцитов характеризуется двумя показателями: скоростью агрегации эритроцитов — величиной снижения оптической плотности суспензии эритроцитов за время максимальной агрегации (ед. экстинции/мин) и степенью, или глубиной, агрегации — процентом снижения оптической плотности при максимальной агрегации эритроцитов. Показатели рассчитывают по формулам:

$$\text{Скорость агрегации эритроцитов (ед. экстинции/мин)} = \frac{\text{Исходная оптическая плотность взвеси} - \text{Конечная оптическая плотность взвеси}}{\text{Время максимальной агрегации в мин}}$$

$$\text{Степень, или глубина, агрегации} = \frac{\text{Оптическая плотность взвеси при максимальной агрегации}}{\text{Исходная оптическая плотность взвеси}} \times 100 \%$$

В норме скорость фибриноген-агрегации эритроцитов колеблется в пределах 0,012—0,028 (0,019 ± 0,001) ед. экстинции/мин; степень агрегации — 7—11,8 (9,06 ± 0,35) %.

Для каждого агрегометра (промышленного и непромышленного производства), как и в случаях изучения агрегации тромбоцитов, выводят свою норму.

**2.3. Определение агрегационной активности эритроцитов, индуцированной АДФ** (Н. В. Иванова, 1980). Данные литературы (А. Lagau, J. F. Stolz, 1969, 1970), свидетельствующие о том, что агрегацию эритроцитов может вызывать также АДФ, послужили основанием для использования в нашей лаборатории АДФ как универсального индуктора в определении агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов. Изучение агрегации эритроцитов с различными концентрациями АДФ показало, что агрегация наиболее четко выражена при конечной концентрации 0,01 г/л.

Методика определения агрегационной активности эритроцитов с АДФ такая же, как с применением фибриногена, но в качестве индуктора к смеси бестромбоцитной плазмы к эритроцитарной суспензии добавляют 0,1 мл раствора АДФ в конечной концентрации 0,01 г/л.

Сопоставление в лаборатории методов изучения агрегационной активности эритроцитов с фибриногеном и с АДФ показало их идентичность и одинаковую чувствительность (Н. Ф. Иванова, 1981; Л. Г. Карпович, 1984; А. П. Ангелуца, 1985).

В норме скорость АДФ-агрегации эритроцитов колеблется в пределах 0,014—0,028 (0,020 ± 0,001) ед. экстинции/мин; степень агрегации — 6,2—11,5 (8,80 ± 0,25) %.

Повышение агрегационной активности эритроцитов свидетельствует о тромбофилии, снижение — о геморрагофилии.

**2.4. Определение агрегационного коэффициента эритроцитов** (по И. И. Мищуку, 1981). Агрегационная ак-



тивность эритроцитов находится в определенной зависимости от показателей гематокрита и СОЭ. Для общего представления о характере изменения агрегационной активности эритроцитов И. И. Мищук (1981) предложил рассчитывать по приведенным показателям агрегационный коэффициент эритроцитов (АКЭ):

$$\text{АКЭ} = \frac{\text{Гематокрит} \times 100 \%}{100 - \text{СОЭ}}$$

В норме агрегационный коэффициент эритроцитов колеблется в пределах 38,3—47,9 (43,15 ± 0,61) усл. ед.

2.5. Определение степени повреждения мембран эритроцитов (А. И. Грицюк с соавт., 1985). Метод основан на изучении полного лизиса эритроцитов в изотоническом растворе мочевины.

Производят забор венозной крови, стабилизируют ее 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 9:1, центрифугируют со скоростью 1500 об/мин в течение 15 мин, осторожно удаляют плазму и лейкоциты. Оставшийся осадок эритроцитов разводят изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:9.

Время полного гемолиза эритроцитов определяют по изменению оптической плотности раствора мочевины после добавления взвеси эритроцитов. С этой целью используют фотоэлектроколориметр ФЭК-56М. Графическую регистрацию динамики процесса гемолиза осуществляют оксигемографом 036М, подключенным к ФЭК через мост сопротивлений Р3З, при красном светофильтре.

В опытную кювету с рабочей гранью 5 мм помещают 2 мл 0,3 М раствора мочевины. Включают штатпорообразную мешалку с рабочим шагом 2 мм и частотой вращения 600 об/мин. Вращением правого барабана ФЭК устанавливают пистик оксигемографа в крайнем правом положении и включают лентопотяжный механизм оксигемографа со скоростью 1 см/мин. В опытную кювету быстро добавляют 0,05 мл суспензии эритроцитов в изотоническом растворе натрия хлорида.

В начале исследования сразу после добавления эритроцитов резко увеличивается оптическая плотность смеси, по мере гемолиза она постепенно снижается и по окончании гемолиза представляет собой на графике прямую линию. Время полного гемолиза определяют на кривой по длине отрезка АВ, где точка А отражает момент добавления эритроцитов в опытную кювету, а точка В является проекцией точки С (переход кривой в прямую) на нулевую линию.

Время полного гемолиза выражают в секундах, т. е. длину отрезка АВ умножают на 60 (скорость = 1 см/мин).

В связи с тем что, по данным В. Н. Колмакова (1980), П. А. Ангелуцы (1985), время полного гемолиза эритроцитов зависит от вре-

мени года, П. А. Ангелуца предложил следующую формулу для определения степени повреждения эритроцитов (СПЭ):

$$\text{СПЭ} = \frac{(\text{СВГЗ} - \text{ОВГ}) \cdot 100 \%}{\text{СВГЗ}}$$

где СПЭ — степень повреждения эритроцитов, СВГЗ — время полного гемолиза у здоровых лиц в том же месяце, что и в экспериментах; ОВГ — время полного гемолиза в опыте.

Норма — до 12 %. Величины в пределах 12—37,4 %, по данным А. П. Ангелуцы (1985), указывают на умеренную степень повреждения эритроцитов, величины в пределах 37,5 % и выше — на выраженную степень повреждения.

Имеются доказательства прямой зависимости включения тромбопластического фактора эритроцитов (эритроцитина) в процессе гемокоагуляции от изменений динамических свойств эритроцитарных мембран. Это предположение, высказанное И. Я. Ашкинази (1977), нашло подтверждение в результатах исследования П. А. Ангелуцы (1985).

Повышение степени повреждения мембран эритроцитов косвенно свидетельствует об увеличении свертывающего (тромбопластического) потенциала эритроцитов, т. е. способствует тромбофилии.

2.6. Другие методы исследования эритроцитарного компонента гемостаза включают определение показателей тромбоэластограммы, коагулограммы и фибринолиза в обычной плазме и после внесения в нее гемолизированных или интактных эритроцитов. На основании сопоставления результатов, полученных в контроле и опыте, можно косвенно сделать заключение о характере и степени участия эритроцитов в различных фазах процесса свертывания крови (тромбопластино-, тромбино- и фибринообразования), в формировании антикоагулянтного, фибринолитического и антифибринолитического ее потенциалов. Методы исследования и интерпретация полученных результатов будут рассмотрены при описании соответствующих методик, характеризующих различные фазы вторичного гемостаза, антикоагулянтную активность крови и фибринолитический процесс, а также инструментальных методов изучения гемостаза.

### 3. Изучение показателей лейкоцитарного компонента гемостаза

Несмотря на то что лейкоциты содержат разнообразные факторы, способствующие и препятствующие свертыванию крови, влияющие на ретракцию и фибринолиз сгустка, обладают адгезивными и агрегационными свойствами, т. е. принимают участие в первичном гемостазе, они еще не привлекли достаточного внимания исследователей. Существует мнение, что лейкоцитарный компонент гемостаза у человека активно и существенно влияет на общий процесс свертывания крови и фибринолиза лишь в случае гиперлейкоцитоза

(в основном при лейкоэмических лейкозах) или скопления лейкоцитов в экссудатах, в местах воспаления. Однако, как указывают Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974), лейкоциты играют большую роль также в поддержании жидкого состояния крови, в физиологии и патологии первичного и вторичного гемостаза, формировании антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови. При лейкозах, из-за их большого количества, появления патологических форм, они приобретают особое значение в процессе свертывания крови.

В связи с вышесказанным исследования лейкоцитарного компонента гемостаза еще не получили достаточной и должной не только практической, но и научной апробации, т. е. изучение лейкоцитов в этом аспекте продолжается. Для изучения этого компонента гемостаза применяются принципиально те же методические подходы, что и для изучения тромбоцитарного и эритроцитарного компонентов, т. е. постановка методик с использованием субстратов лейкоцитов и различных их форм. Учитывая практическую направленность книги, мы на них не останавливаемся.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВТОРИЧНОГО ГЕМОСТАЗА

Вторичный (макроциркуляторный) гемостаз начинается на основе первичного и следует за ним. Свертывание крови происходит за счет активирования плазменных и сывороточных факторов свертывания и приводит к формированию красного кровяного тромба, которым заканчивается надежный гемостаз.

Нижеприведенные методы подробно изложены в руководствах, монографиях (В. П. Балуда с соавт., 1980; Г. В. Андреев, 1967, 1969; А. И. Грицюк, 1969, 1973; З. С. Баркаган, 1975, 1980).

I. Общие коагуляционные тесты и методы, характеризующие первую фазу свертывания крови — фазу образования протромбиназы:

время свертывания крови по Ли—Уайту в модификации Е. П. Иванова (1964); каолиновое время свертывания цельной крови по Р. G. Hattersley (1966), З. С. Баркагану (1975); время рекальцификации плазмы по Н. Bergernof, L. Rope (1954); аутокоагулограмма по В. Berkarda с соавторами (1965) в модификации Л. З. Баркагана (1972) и Е. П. Иванова (1980); кефалиновое время свертывания плазмы (парциальное тромбопластиновое время) по М. Т. Lawieu, С. Weillard (1957) в модификации З. С. Баркагана, кефалин-каолиновое время свертывания (стандартизированное парциальное тромбопластиновое время) по J. Saep с соавторами (1968); потребление протромбина крови по М. А. Котовщиковой, З. Д. Федоровой (1961).

II. Методы, характеризующие вторую фазу свертывания крови — фазу образования тромбина:

протромбиновое (тромбопластиновое) время, протромбиновый индекс по А. J. Quick (1935, 1966), V и VII факторы плазмы.

III. Методы, характеризующие третью фазу свертывания крови — фазу образования фибрина:

определение содержания в плазме фибриногена по В. А. Белицер с соавторами (1983); бета-нафтоловый тест или содержание фибриногена Б в плазме по Н. Kommine, A. Lyons (1948), В. П. Балуде с соавторами (1967, 1980), этаноловый тест по Н. Godal с соавторами (1971); В. П. Лычеву (1975); протамин-сульфатный тест по L. Lattalo с соавторами (1971), В. П. Лычеву (1975), определение продуктов деградации фибриногена-фибрина, тирозидный метод определения ПДФ в плазме по L. V. Wanniga, M. M. Guest (1967), иммунологический метод определения ПДФ по З. С. Федоровой (1980); определение активности фактора XIII плазмы по В. П. Балуде с соавторами (1965, 1980).

IV. Методы исследования первичных естественных антикоагулянтов:

определение тромбинового времени по модифицированному методу Е. Szirmai (А. И. Грицюк, 1965), определение содержания гепарина в крови по модифицированному методу Е. Szirmai (А. И. Грицюк, 1965), определение активности комплекса аититромбин III-гепарин в плазме крови по Ю. Л. Кацадзе, М. А. Котовщиковой (1982), R. Marbet, A. Winterstein (1971), определение толерантности плазмы к гепарину по модифицированному методу Е. Szirmai (А. И. Грицюк, 1965, 1969).

V. Методы исследования посткоагуляционной фазы — ретракции сгустка и фибринолиза: определение ретракции кровяного сгустка по методу R. L. Mac Farlane, E. Perlick (А. И. Грицюк, 1965).

Методы исследования фибринолитической активности плазмы и крови изложены в монографии А. И. Грицюка (1969) «Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования».

**Инструментальные методы исследования системы гемостаза.** Среди инструментальных методов исследования системы гемостаза основное значение имеют электрокоагулография и тромбоэластография. Вторая более информативна.

**Тромбоэластография** — графическая запись процесса свертывания крови на тромбоэластографе.

Принцип работы прибора заключается в следующем. Исследуемую пробу заливают в цилиндрическую кювету, и в нее погружают металлический цилиндр. Диаметр цилиндра меньше диаметра кюветы, поэтому между наружной поверхностью цилиндра и внутренней поверхностью кюветы имеется просвет. Электрическим приводом кювета периодически, через 9 с, поворачивается вокруг

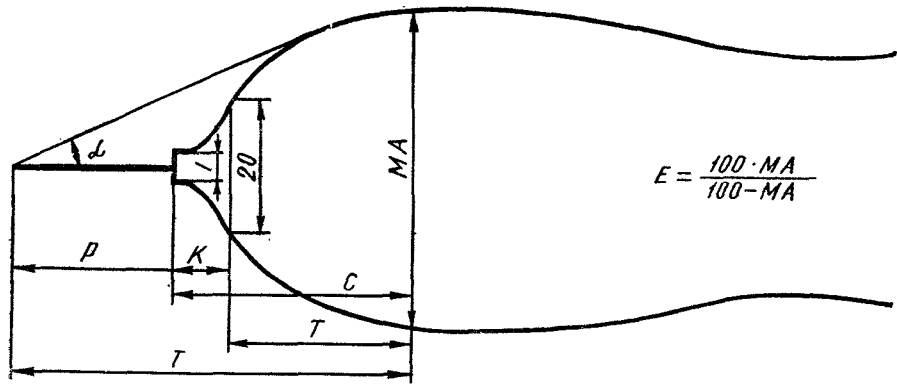


Рис. 12. Схема тромбозластограммы и ее параметры (по В. П. Балуде, 1980)

вертикальной оси на  $5^\circ$  ( $\pm 2,5^\circ$  от нулевого положения). Угол поворота цилиндра определяется состоянием пробы: пока кровь жидкая, при движении кюветы цилиндр остается неподвижным, затем, по мере образования нитей фибрина, он начинает следовать за кюветой, причем угол поворота с увеличением упругости сгустка возрастает. Через преобразователь электрические сигналы, регистрирующие угол поворота поршня, усиливаются и записываются псичиком на движущейся бумажной ленте.

В результате после прямой линии (жидкая кровь) по мере свертывания крови чертится кривая с возрастающей амплитудой колебаний псичика. Если очертить контур тромбозластограммы, получается прямая линия с последующим расширением двух ветвей (рис. 12). Запись проводят до тех пор, пока расходящиеся ветви тромбозластограммы станут параллельными.

Обычно ведут запись свертывания цельной крови, либо времени рекальцификации. Можно использовать цельную плазму, бестромбоцитную (обедненную тромбоцитами) плазму, плазму, в которую добавляют гемолизат эритроцитов или отмые цельные эритроциты. По таким вариантам исследования можно судить не только о процессах свертывания в крови или в плазме, но также о влиянии на эти процессы тромбоцитов и эритроцитов. При любых исследованиях, где сопоставляются данные различных проб (например, свертывание обычной плазмы и плазмы с гемоллизатом эритроцитов), в опыте используют разные объемы (вместо гемолизата берут такое же количество изотонического раствора натрия хлорида). Кровь или плазму берут в таком количестве, чтобы после погружения в них датчика-цилиндра уровень в кювете был на 1 мм ниже ее верхнего края. На поверхность крови (плазмы) для предупре-

ждения ее высыхания наносят осторожно тонкий слой (2—3 капли) вазелинового масла.

При использовании для записи тромбозластограмм крови отсчет времени начинают с момента взятия крови (запускают секундомер и засекают время от взятия крови до начала записи).

По тромбозластограмме (ТЭГ) рассчитывают следующие показатели.

**R — время реакции** — время от момента взятия крови до расхождения краев ТЭГ на 1 мм (ко времени по ленте ТЭГ прибавляют время от момента взятия крови до начала записи). R отражает скорость образования протромбиназы и тромбина, а также превращения фибриногена в фибрин. Преимущественно R зависит от активности протромбиназы. В известной степени, по мнению В. П. Иванова (1983), этот показатель качественно соответствует времени рекальцификации и спонтанного свертывания крови. Укорочение R свидетельствует о гиперкоагуляции, удлинение — о гипокоагуляции.

**K — время образования сгустка** от конца до расширения ветвей ТЭГ на 20 мм. Отражает превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. Чем больше тромбина, тем короче K, тем быстрее формируется сгусток. Поэтому K называют тромбозластографической константой тромбина. Удлиняется K при гипокоагуляции вследствие недостатка или замедленного образования тромбина, а также гипофибриногемии и тромбоцитопении, укорачивается при гиперкоагуляции за счет противоположных изменений. При резкой гиперкоагуляции крови K может вообще не определяться.

**R + K — константа коагуляции**, выражающая общую длительность свертывания крови. По заключению В. П. Иванова (1983), этот показатель часто качественно соответствует толерантности плазмы к гепарину. Однако это не совсем верно, так как толерантность плазмы к гепарину может определяться, как уже указывалось, с большим (для выявления гипокоагуляции) и меньшим (для выявления гиперкоагуляции) количеством введенного извне гепарина.

Укорочение R + K свидетельствует о гиперкоагуляции крови, удлинении гипокоагуляции или выраженной гипофибриногемии. Удлинение R + K может быть связано с дефицитом любых плазменных факторов, кроме VII и XIII, или увеличением антикоагулянтов в плазме (В. П. Балуда с соавт., 1980).

**R/K — тромбозластографическая константа использования протромбина** (отношение величины R к величине K) соответствует отношению скорости генерации тромбопластина к количеству образовавшегося тромбина. В норме R/K всегда больше единицы. На снижение R/K влияет не столько избыток тромбина, сколько скорость его образования.

**t** — константа свертывания крови — равна времени от конца K до появления максимальной амплитуды (МА) ТЭГ, соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции кровяного сгустка. Чем быстрее наступает максимальное расширение ветвей ТЭГ (МА), тем быстрее образуется сгусток, т. е. больше выражена гиперкоагуляция крови. Удлинение t свидетельствует о гипокоагуляции крови.

**T** — константа тотального свертывания крови — измеряется от начала записи ТЭГ (с прибавлением времени подготовки крови) до максимального расширения ее ветвей (МА). Представляет собой сумму: время по секундомеру до пуска тромбозаграфа + R + K + t. Уменьшение T свидетельствует о гиперкоагуляции крови, увеличение — о гипокоагуляции.

**S** — константа синерезиса (сжатие, уплотнение) сгустка — измеряется временем от конца R до максимальной амплитуды и равна K + t. Этот показатель в основном соответствует всей фазе образования сгустка фибрина, т. е. времени от начала формирования фибрина до его завершения. Интенсивность синерезиса пропорциональна массе фибриногена в свертывающейся крови. Уменьшение S свидетельствует о гиперкоагуляции, увеличение — о гипокоагуляции крови.

**α** — угловая константа. Угол α образуется между продольной осью ТЭГ и касательной, проведенной от начала R к одной из кривых. Эта константа отражает динамику образования фибрина. При гиперкоагуляции крови угол α увеличивается, при гипокоагуляции — уменьшается.

**МА** — максимальная амплитуда ТЭГ — расстояние между ветвями ТЭГ в месте их наибольшего расхождения, когда объем, плотность и эластичность сгустка становятся максимальными. При гиперкоагуляции крови МА увеличивается, при гипокоагуляции — уменьшается. На величину МА влияют количество и особенности тромбоцитов.

**МА/S** — тромбозаграфический показатель синерезиса — отношение величины МА к величине S. Увеличение МА/S указывает на гиперкоагуляцию крови, уменьшение — на гипокоагуляцию.

**E** — эластичность образования сгустка. Вычисляется по формуле:

$$E = \frac{100 \times MA}{100 - MA}$$

Константа E полностью зависит от величины МА. Увеличение E свидетельствует о гиперкоагуляции крови, уменьшение — о гипокоагуляции. На E, как и на МА, влияют количество и качество тромбоцитов, поэтому МА и E часто называют максимальными динамическими, или тромбоцитарными, константами. МА и E прямо пропорциональны гемостатическим свойствам тромба.

**Тромбозаграфический индекс «I»** вычисляется эмпирически, для крови соответствует тангенсу угла α, умноженному на 250, а для плазмы — на 160. Чем выше индекс, тем более выражена гиперкоагуляция крови.

**Сi** — индекс гиперкоагуляции, вычисляется по формуле:

$$\frac{MA}{R+K}$$

Это суммарный показатель интеркоагуляции крови. Повышение Сi свидетельствует о гиперкоагуляции крови.

**Тромбозаграфический индекс «J»** вычисляется по формуле:

$$J = \frac{P(\text{мин}) \times K(\text{мин})}{MA(\text{мм})}$$

В норме, по данным В. П. Балуды с соавторами (1980), J колеблется от 0,88 до 1,28. При наклонности к гиперкоагуляции индекс уменьшается, к гипокоагуляции — увеличивается.

Тромбозаграфический индекс «J», по заключению авторов, является весьма чувствительным показателем и может быть применен для дифференциации нормы, гипер- или гипокоагуляции в тех случаях, когда R, K и МА изменяются в разных направлениях и не позволяют сделать окончательного вывода о характере ТЭГ.

**F** — время фибринолиза. Если регистрировать ТЭГ длительное время, то ветви ТЭГ начинают сближаться вплоть до слияния в прямую линию. F — интервал с момента МА до полного схождения ветвей ТЭГ. При обычной (1—2 ч) записи ТЭГ наблюдается чрезвычайно редко, в частности, при резко выраженном гиперфибринолизе.

Определение приведенных показателей ТЭГ дает как будто объективную и весьма подробную информацию о процессе свертывания крови. Вместе с тем, этот метод, как и электрокоагулография, является вспомогательным из-за низкой чувствительности и воспроизводимости, невозможности выявлять тонкие сдвиги в свертывании крови, аналитически оценивать выявляемые нарушения. Практически наиболее ценными показателями ТЭГ являются R, K и МА.

Для каждого тромбозаграфа и каждого его канала на донорах должна быть разработана своя норма.

#### КОМПЛЕКСНЫЕ И ИНТЕГРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Для заключения о характере нарушений в системе гемостаза, как это видно из вышеприведенного, может быть использован большой комплекс исследований различных звеньев гемостатического

процесса. Однако интерпретация полученных данных, особенно в клинической практике, когда результаты многочисленны и нередко противоречивы, сложна: по одним показателям — гиперкоагуляция, по другим — гипокоагуляция крови, сочетающаяся с усилением или ослаблением антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы. К этому следует добавить, что даже в случаях односторонних изменений степень их с большей или меньшей угрозой возникновения тромбозов и геморрагий у различных больных не одинакова. Поэтому рядом исследователей предложены интегрированные показатели изучения системы гемостаза, облегчающие интерпретацию полученных результатов, а в ряде случаев позволяющих дать не только качественную, но и количественную оценку наблюдаемых изменений. Ниже приведены некоторые из этих показателей.

Суммирующий индекс агрегации тромбоцитов по М. А. Howard с соавторами (1973) в модификации В. Г. Лычева (1975). Индекс рассчитывают на основании оценки агрегации тромбоцитов (под влиянием АДФ и других агрегантов) по изменению оптической плотности плазмы, богатой тромбоцитами, до и после агрегации этих клеток, и оптической плотности плазмы, бедной тромбоцитами.

Плазму, богатую тромбоцитами, получают из взятой в силиконированные или полиэтиленовые пробирки силиконированными иглами крови, стабилизированной 3,8 % раствором натрия цитрата. Центрифугируют 5 мин при 1000—1500 об/мин при температуре +4 °С. Силиконированной пипеткой отсасывают плазму и проводят исследование.

Для получения плазмы, бедной тромбоцитами, силиконированную пробирку с плазмой, богатой тромбоцитами, центрифугируют 30 мин при 3000 об/мин.

Суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ) определяют по формуле:

$$\text{СИАТ} = \frac{\text{Оптическая плотность плазмы, богатой тромбоцитами} - \text{Оптическая плотность плазмы после агрегации}}{\text{Оптическая плотность плазмы, богатой тромбоцитами} + \text{Оптическая плотность плазмы, бедной тромбоцитами}} \times 100\%.$$

В. П. Балуда с соавторами (1980) приводят следующие нормальные величины СИАТ: при воздействии коллагеном — 75,3 % ± 2,1 % (пределы колебаний 62,7—87,9 %); при воздействии больших доз АДФ — 73,1 % ± 3,2 % (пределы колебаний 53,6—93,4 %), при воздействии ристоцигином (ристомидином) — 69,9 % ± 3,1 % (пределы колебаний 48,1—91,7 %).

Снижение СИАТ наблюдается при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях, характеризующихся нарушением агрегационных свойств кровяных пластинок, и реакции освобождения тромбоцитарных факторов, а также при тромбоцитопатиях потреб-

ления (ДВС-синдроме) и убыли из кровотока функционально более активных тромбоцитов молодого и среднего возраста.

Повышение СИАТ свидетельствует о склонности к тромбообразованию.

**Индексы, характеризующие активизацию начальной фазы свертывания крови по Т. Ф. Еремину с соавторами (1974).** На основании определения силиконового и каолинового времени плазмы, а также каолинового времени богатой и бедной тромбоцитами плазмы (см. выше) вычисляются индексы, характеризующие активацию начальных этапов свертывания крови. Методики и расчеты приведены В. П. Балудой с соавторами (1980).

Индекс диапазона контактной активности (ИДКА) определяют по следующей формуле:

$$\text{ИДКА} = \frac{\text{Силиконовое время} - \text{Каолиновое время}}{\text{Силиконовое время}} \times 100\%.$$

Норма — 65 % ± 10 %. Уменьшение ИДКА за счет укорочения силиконового времени при сохранении нормального каолинового времени свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге, усилении контактной и фосфолипидной активации пусковых механизмов свертывания крови. Увеличение силиконового и каолинового времени (с увеличением ИДКА) может быть связано с дефицитом плазменных факторов внутреннего механизма образования протромбиназы (XII, XI, IX, VIII и др.) либо с избытком в плазме аитромбиназы.

Индекс тромбоцитарной активности процесса свертывания (ИТА) определяют по формуле:

$$\text{ИТА} = \frac{\text{Каолиновое время плазмы, бедной тромбоцитами} - \text{Каолиновое время плазмы, богатой тромбоцитами}}{\text{Каолиновое время плазмы, бедной тромбоцитами}} \times 100\%.$$

Каолин активирует контактную фазу свертывания и освобождение из тромбоцитов фосфолипидного компонента (фактора 3), в результате чего ускоряется активация XI, IX, VIII и X факторов. В плазме, бедной тромбоцитами, фосфолипидный компонент в этих реакциях не участвует, в связи с чем каолиновое время ее оказывается большим, чем такое же время плазмы, богатой тромбоцитами. Таким образом, разница между этими показателями характеризует степень участия тромбоцитов (в частности, фактора 3) в свертывании исследуемой плазмы. Нормы ИТА устанавливают для каждого данного вида силикона и каолина. При использовании силикона ПМС-500 и легкого каолина ИТА в норме составляет 24 % ± 4 %.

**Суммарный индекс гиперкоагуляции (СИГ)** определяют по соотношению разниц силиконового и каолинового времени плазмы до и после АДФ-агрегации тромбоцитов:

В норме этот индекс равен  $1,5 \pm 0,2$ , тогда как при тромбофилии, тромбозах и внутрисосудистом свертывании крови он обычно резко уменьшается. При указанных нарушениях изменения СИГ более демонстративны, чем ИДКА и ИТА.

**Тромбоэластографические степени тромбофилии по С. Ш. Пинкус (1969).** В зависимости от количества измененных показателей ТЭГ выделяют следующие 3 степени тромбофилических эластограмм.

**I степень** — склонность к тромбофилии; характеризуется укорочением R и K и R+K ТЭГ, остальные показатели в норме.

**II степень** — умеренно выраженная тромбофилия; характеризуется теми же изменениями ТЭГ, что и при I степени, и дополнительно увеличением угла  $\alpha$  и  $i$ .

**III степень** — выраженная тромбофилия или предтромботическое состояние; характеризуется изменениями в сторону гиперкоагуляции всех или почти всех показателей ТЭГ.

**Индекс тромбофилии по А. И. Грицюку (1969)** — суммарный показатель таких наиболее часто применяемых в практической медицине тестов, как время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину, гепарин крови, тромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность плазмы, спонтанный фибринолиз, показатели ТЭГ (R, K, S, MA, E, I, CI). Для большей точности из данных коагулограмм берут два показателя общей свертывающей активности крови (время рекальцификации плазмы и толерантность ее к гепарину), два показателя антикоагулянтной активности крови (гепарин крови и тромбиновый индекс), два показателя фибринолитической активности (фибринолитическая активность плазмы и спонтанный фибринолиз крови). Для расчета необходимо знать среднюю величину каждого из показателей в норме.

Поскольку одни показатели отражают гиперкоагуляцию при увеличении их цифровых значений (тромбиновый индекс, фибриноген, время спонтанного фибринолиза, MA, E, I, CI ТЭГ), а другие — при уменьшении (время рекальцификации плазмы, толерантность ее к гепарину, фибринолитическая активность плазмы, R, K, S ТЭГ), для выражения одинаковой направленности всех параметров в первом случае показатель у больного делят на средний показатель у здоровых лиц, во втором случае средний показатель у здоровых лиц делят на показатель у больного. Рассчитанный таким образом индекс каждого показателя колеблется в обе стороны от единицы и тем больше, чем выраженнее гиперкоагуляция крови и угнетение фибринолиза. Индекс тромбофилии получают путем сложения индексов различных показателей (табл. 5).

Показатели	Средняя нормальная величина	Данные, полученные у больных	Индекс тромбофилии
Время рекальцификации плазмы, мин	1,7	2	$\frac{1,7}{2} = 0,85$
Толерантность плазмы к гепарину, мин	4,7	2	$\frac{4,7}{2} = 2,35$
Тромбиновый индекс, %	100	120	$\frac{120}{100} = 1,2$
Гепарин крови, с	7,9	3	$\frac{7,9}{3} = 2,63$
Фибриноген, г/л	3	4,5	$\frac{4,5}{3} = 1,5$
Фибринолитическая активность плазмы, %	27	2	$\frac{27}{2} = 13,5$
Спонтанный фибринолиз, дни	1,4	6	$\frac{6}{1,4} = 4,29$
<b>Показатели ТЭГ:</b>			
R, мин	10,9	4	$\frac{10,9}{4} = 2,72$
K, мин	5,1	3	$\frac{5,1}{3} = 1,7$
S, мин	27,6	20	$\frac{27,6}{20} = 1,38$
MA, мм	58	72	$\frac{72}{58} = 1,24$
E, %	139	150	$\frac{150}{139} = 1,08$
I	56	112	$\frac{112}{56} = 2$
CI	3,6	10,3	$\frac{10,3}{3,6} = 2,86$

Как видно из данных табл. 5, индекс тромбофилии по коагулограмме равен:  $0,85 + 2,35 + 2,63 + 1,2 + 1,5 + 13,5 + 4,29 = 26,32$ ; индекс тромбофилии по коагулограмме и ТЭГ равен:  $26,32 + 2,72 + 1,7 + 1,38 + 1,24 + 1,08 + 2,1 + 2,86 = 26,32 + 12,98 = 39,3$ . Регистрируется (см. ниже) IV степень предтромботического состояния.

По перечисленным 14 показателям коагулограммы и тромбоэластограммы в норме суммарный индекс тромбофилии колеблется в обе стороны ( $\pm 2, \pm 3$ ) от среднего значения (14 показателей при среднем значении индекса каждого показателя, равном 1).

**Таблица 6. Степень предтромботического состояния в зависимости от величины суммарного индекса тромбофилии (ИТ)**

Степень предтромботического состояния	Колебания ИТ
0 (норма)	До 16
I	16—20
II	20—24
III	24—28
IV	Более 28

На основании изучения суммарного индекса тромбофилии у практических здоровых, а также у больных различного профиля выделены четыре степени тромбофилии, или предтромботического состояния (табл. 6).

Чем выше индекс тромбофилии, тем больше степень предтромботического состояния и больше угроза развития внутрисосудистого свертывания крови.

Степени предтромботического состояния в зависимости от различных показателей коагулограммы приведены в табл. 7.

**Таблица 7. Степени предтромботического состояния в зависимости от величины индекса тромбофилии, рассчитанного по различным показателям коагулограммы**

Степень предтромботического состояния	ИТ <sub>4</sub>	ИТ <sub>7</sub>	ИТ <sub>10</sub>	ИТ <sub>14</sub>
0	до 6,5	до 10	до 14,5	до 19
I	6,5—10,5	10—14	14,5—21	19—25
II	10,5—14,5	14—18	21—27,5	25—31
III	14,5—18,5	18—22	27,5—34	31—37
IV	Более 18,5	Более 22	Более 34	Более 37

*Примечание:* ИТ—индекс тромбофилии, а число внизу — количество показателей коагулограммы; ИТ<sub>4</sub> — толерантность плазмы к гепарину, гепарин, фибриноген и фибринолитическая активность плазмы; ИТ<sub>7</sub> — показатели ИТ<sub>4</sub> и дополнительно время рекальцификации плазмы, тромбиновый индекс и спонтанный фибринолиз; ИТ<sub>10</sub> — показатели ИТ<sub>7</sub> и дополнительно время свертывания крови, этаноловый или бета-нафтоловый тесты (фибрин-мономерные комплексы), фибринолиз эуглобулиновой фракции плазмы; ИТ<sub>14</sub> — показатели ИТ<sub>10</sub> и дополнительно тромбопластическая, антитромбопластическая и антигепариновая активность плазмы и фибринстабилизирующий фактор.

Следует, однако, отметить, что использование показателей тромбоэластограммы для расчета индекса тромбофилии значительно увеличивает его диагностическое значение. При этом частота выявления предтромботического состояния при заболеваниях, часто осложняющихся тромбэмболическими процессами, составляет 49—71 %: IV степени — 20—30 %; III степени — 3—10 %; II степени — 10—20 %; I степени — 20—40 %; 0 степени — 20—40 %. Наиболее высокие показатели индекса тромбофилии, в 3—4 раза превышающие норму (55, 70; 43, 91 при норме 14, 56), наблюдаются за 1—2 дня до возникновения тромбэмболических осложнений.

Индекс тромбофилии можно определить по данным одной коагулограммы (коагуляционный индекс тромбофилии), одной ТЭГ (тромбоэластографический индекс тромбофилии), по показателям тромбоцитарного и эритроцитарного гемостаза (тромбоцитарный и эритроцитарный индексы тромбофилии), по сумме этих показателей или различных их сочетаний (суммарный индекс тромбофилии). Индекс тромбофилии позволяет более точно диагностировать предтромботическое состояние, а главное, определить степень его выраженности.

Как уже отмечалось, изучение влияния раздражителей, вызывающих определенную реакцию на функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови, позволяет судить об их динамичности, компенсаторных возможностях, что имеет важное значение для более полного раскрытия патогенеза внутрисосудистого тромбообразования и усовершенствования диагностики предтромботического состояния. Как бы ни были изменены свертываемость крови и фибринолиз в сторону готовности крови к внутрисосудистому свертыванию, достаточная ответная реакция в виде активации антикоагулянтного и фибринолитического звеньев целостной системы свертывания крови и тканей может препятствовать этому, а в случае выпадения фибрина приводит к его лизису.

У практически здоровых лиц при проведении функциональной пробы существенных изменений показателей тромбоэласто- и коагулограммы (время рекальцификации плазмы, толерантность ее к гепарину, протромбиновый индекс, гепарин, тромбиновый индекс, фибриноген, фибрин-мономерные комплексы) не наблюдается, а общая фибринолитическая активность (по методу Бидуэлл) увеличивается в 93 % случаев, превышая норму в 73 % случаев с 15—40 до 50—100 %, в среднем в 2,5 раза по сравнению с исходными данными (с 30 до 73 % по показателю фибринолитической активности плазмы). Повышение фибринолиза обусловлено появлением в крови активаторов плазминогена. Одновременно в ряде случаев может увеличиваться содержание в крови антиплазминов медленного действия вследствие ответной реакции на предшествующее появление в крови плазмينا. Суммарный индекс тромбофилии, рассчитанный по 14 ранее приведенным показателям тромбоэласто- и коагулограммы, в результате проведения функциональной пробы практически не изменяется (до наложения манжетки —  $14,07 \pm 0,25$ ; после наложения манжетки —  $15,22 \pm 0,36$ ), указывая на сохраняющееся в норме равновесие между свертывающими и аитисвертывающими механизмами крови.

В патологии фибринолитический резерв может оставаться нормальным или наблюдается его снижение вплоть до полного отсутствия. Вполне понятно, что степень тромбофилии в каждом из этих случаев разная.

Если одновременно с определением любого индекса тромбофилии (тромбоэластографического, коагуляционного, тромбоцитарного, эритроцитарного, суммарного) исследовать фибринолитический резерв, то возможность выявления различных степеней тромбофилии значительно возрастает. При этом исследование ТЭГ и коагулограммы вместе с одним из показателей фибринолитической активности крови или плазмы проводится обычно, затем проводится манжеточная проба с исследованием только показателя общей фибринолитической активности, так как при этом показатели ТЭГ и коагулограммы не изменяются.

Таблица 8. Примеры некоторых возможных вариантов изменений тромбоэласто- и коагулограммы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатели	Колебания нормы	Средняя величина нормы	Результаты, полученные у больных				
			I	II	III	IV	V
<b>Тромбоэластограмма:</b>							
R, мин	8,5—11	9,7	9	9,6	9,7	4	4,2
K, мин	3—5	3,9	4,2	4	3,9	2,1	2
S, мин	14,5—16,5	15,5	15	16	16	7,5	7
MA, мм	41—53	47	45	50	48	60	58
E, %	80—104	92	80	100	92	150	140
I	50—58	54	58	54	55	98	88
CI	3—4,2	3,6	3,4	3,8	3,5	9,8	9,3
<b>Коагулограмма:</b>							
время рекальцификации плазмы, мин	1,5—2,8	2,4	2,2	2,4	2	1	1,2
толерантность плазмы к гепарину, мин	4—6,5	5,7	5,8	5,6	4	3,5	3
Фибриноген, г/л	2,5—3,8	3	2,9	2,5	3,2	5	6
Фибрин-мономер, ед.	0—1	0,9	1	0	1	3	4
Гепарин крови, с	6,8—8	6,8	7	7,5	6	2	3
Тромбиновый индекс, %	90—104	97	90	97	100	150	140
<b>Фибринолитическая активность плазмы, %:</b>							
до наложения манжетки	15—40	30	30	15	15	1	1
после наложения манжетки	50—100	73	80	30	15	10	1

Пример I. Показатели тромбоэласто- и коагулограммы, фибринолитическая активность плазмы до и после наложения манжетки находятся в пределах нормы. Фибринолитический резерв — 50 %, т. е. сохранен.

В табл. 8 приведены варианты возможных изменений у больных, а в тексте — интерпретация каждого случая с расчетом индекса тромбофилии.

Суммарный индекс тромбофилии (СИТ) до наложения манжетки:

$$\frac{9,7}{9} + \frac{3,9}{4,2} + \frac{15,5}{15} + \frac{45}{47} + \frac{80}{92} + \frac{58}{54} + \frac{3,4}{3,6} + \frac{2,4}{2,2} + \frac{5,7}{5,8} + \frac{2,9}{3} + \frac{1}{0,9} + \frac{6,8}{7} + \frac{90}{97} + \frac{30}{30} = 1,08 + 0,93 + 1,03 + 0,96 + 0,87 + 1,07 + 0,94 + 1,09 + 0,98 + 0,96 + 1,1 + 0,97 + 0,93 + 1 = 13,91$$

(средняя норма — 14,07).

СИТ после наложения манжетки:  $12,91 + \frac{73}{80} = 12,91 + 0,9 = 13,81$  (средняя норма — 15,22).

Заключение. Фибринолитический резерв сохранен, индекс тромбофилии до и после наложения манжетки в пределах нормы. Предтромботическое состояние отсутствует.

Пример II. При нормальных показателях тромбоэласто- и коагулограммы фибринолитический резерв снижен (в норме в среднем повышается на 43 %, в данном случае — только на 15 %).

СИТ до наложения манжетки:

$$\frac{9,7}{9,6} + \frac{3,9}{4} + \frac{15,5}{16} + \frac{50}{47} + \frac{100}{92} + \frac{54}{54} + \frac{3,8}{3,6} + \frac{2,4}{2,4} + \frac{5,7}{5,6} + \frac{2,5}{3} + \frac{0}{0,9} + \frac{6,8}{7,5} + \frac{97}{97} + \frac{30}{15} = 1,01 + 0,97 + 0,97 + 1,06 + 1,09 + 1 + 1,06 + 1 + 1,02 + 0,83 + 0 + 0,9 + 1 + 2 = 13,91.$$

СИТ после наложения манжетки:  $11,91 + \frac{73}{30} = 11,91 + 2,43 = 14,34.$

Заключение. Фибринолитический резерв снижен, индекс тромбофилии до наложения манжетки в пределах нормы, после наложения манжетки увеличивается, не выходя за пределы нормы. Предтромботическое состояние отсутствует.

Пример III. При нормальных показателях тромбоэласто- и коагулограммы фибринолитический резерв отсутствует, хотя фибринолитическая активность плазмы до наложения манжетки была в пределах нормы.

СИТ до наложения манжетки:

$$\frac{9,7}{9,7} + \frac{3,9}{3,9} + \frac{15,5}{16} + \frac{48}{47} + \frac{92}{92} + \frac{55}{54} + \frac{3,5}{3,6} + \frac{2,4}{2} + \frac{5,7}{4} + \frac{3,2}{3} + \frac{1}{0,9} + \frac{6,8}{6} + \frac{100}{97} + \frac{30}{15} = 1 + 1 + 0,97 + 1,02 + 1 + 1,02 + 0,98 + 1,20 + 1,42 + 1,06 + 1,1 + 1,13 + 1,03 + 2 = 15,93.$$

СИТ после наложения манжетки:  $13,97 + \frac{73}{15} = 13,93 + 4,87 = 18,8$  (норма до 16).

Заключение. Фибринолитический резерв отсутствует, индекс тромбофилии до наложения манжетки в пределах нормы, после на-



ложения манжетки увеличивается (предтромботическое состояние I степени). Регистрируются слабо выраженные признаки опасности возникновения тромбоза.

**Пример IV.** При наличии резко выраженных признаков гиперкоагуляции крови, по данным показателей тромбоэласто- и коагулограммы, фибринолитический резерв снижен (в норме повышается на 43 %, в данном случае — только на 9 %).

$$\text{СИТ до наложения манжетки: } \frac{9,7}{4} + \frac{3,9}{2,1} + \frac{15,5}{7,5} + \frac{60}{47} + \frac{150}{92} + \frac{98}{54} + \frac{9,8}{3,6} + \frac{2,4}{1} + \frac{5,7}{3,5} + \frac{5}{3} + \frac{3}{0,9} + \frac{6,8}{2} + \frac{150}{97} + \frac{30}{1} = 2,42 + 1,86 + 2,06 + 1,28 + 1,63 + 1,81 + 2,72 + 2,4 + 1,63 + 1,66 + 3,33 + 3,4 + 1,54 + 30 = 57,74.$$

$$\text{СИТ после наложения манжетки: } 27,74 + \frac{73}{10} = 27,74 + 7,3 = 35,04.$$

**Заключение.** Фибринолитический резерв снижен, индекс тромбофилии резко до наложения манжетки повышен (IV степень предтромботического состояния), после наложения манжетки снижается. Выражены предтромботическое состояние и угроза возникновения внутрисосудистого тромбоза.

**Пример V.** При наличии резко выраженных признаков гиперкоагуляции крови, по данным показателей тромбоэласто- и коагулограммы, фибринолитический резерв отсутствует.

$$\text{СИТ до наложения манжетки: } \frac{9,7}{4,2} + \frac{3,9}{2} + \frac{15,5}{7} + \frac{58}{47} + \frac{140}{92} + \frac{88}{54} + \frac{9,3}{3,6} + \frac{2,4}{1,2} + \frac{5,7}{3} + \frac{6}{3} + \frac{4}{0,9} + \frac{6,8}{3} + \frac{140}{97} + \frac{30}{1} = 2,31 + 1,95 + 2,21 + 1,23 + 1,52 + 1,63 + 2,58 + 2 + 1,9 + 2 + 4,44 + 2,26 + 1,44 + 30 = 57,47.$$

$$\text{СИТ после наложения манжетки: } 27,47 + \frac{73}{1} = 27,47 + 73 = 100,47$$

**Заключение.** Фибринолитический резерв отсутствует, индекс тромбофилии до наложения манжетки резко повышен (IV степень предтромботического состояния), после наложения манжетки еще более резко увеличился. Резко выражено предтромботическое состояние (особая угроза возникновения внутрисосудистого тромбоза).

Как уже отмечалось при описании предтромботического (тромбофилического) состояния, при использовании индекса тромбофилии и фибринолитического резерва можно выделить 14 степеней предтромботического состояния. Для усовершенствования диагностики высоких степеней тромбоопасности нужно увеличить число определяемых показателей коагулограммы, включить дополнительно показатели тромбоцитарного, эритроцитарного и сосудистого гемо-

стаза, используя для получения результата математические методы и электронно-вычислительную технику.

Примером более сложного использования индекса тромбофилии при изучении свертывающей и фибринолитической активности гемолизированных и интактных эритроцитов является показатель их влияния (в процентах) на процессы свертывания крови и фибринолиза. Для повышения диагностической ценности предложенных индексов применен метод весовых коэффициентов, который позволил учесть различную степень колебаний в норме отдельных показателей (А. И. Грицюк с соавт., 1988).

Обследовано 70 практически здоровых в возрасте от 16 до 35 лет. Изучены 5 общепринятых показателей ТЭГ, 8 показателей коагулограммы, 9 показателей фибринолитической активности. Влияние гемолизированных эритроцитов на показатели гемостаза оценивалось по методике Б. И. Кузника (1962), а интактных эритроцитов — по методике И. Я. Ашкинази (1977).

На основании полученных результатов рассчитывали тромбоэластографические индексы свертывающей активности плазмы (ТИСА), коагуляционные индексы свертывающей активности плазмы (КИСА) и индексы фибринолитической активности (ИФА) плазмы (II), аутогемолизата (Г) и интактных эритроцитов (Э).

Весовые коэффициенты рассчитывали по следующим формулам:

$$\sigma_i\% = \frac{\sigma_i \cdot 100\%}{M_i}; \quad \bar{\sigma}\% = \frac{i \sum \sigma_i\%}{n};$$

$$a_i = \frac{\sigma_i\%}{\bar{\sigma}\%}; \quad \sum_{i=1}^n = \frac{\sigma_i\% \cdot 100\%}{\bar{\sigma}\%} \quad (3),$$

где  $i$  — математический индекс каждого показателя;  $\sigma$  — сигмальное отклонение;  $\sigma\%$  — процентное сигмальное отклонение;  $\bar{\sigma}\%$  — среднепроцентное сигмальное отклонение;  $M_i$  — среднее значение изучаемого показателя;  $n$  — число включаемых в интегральный индекс показателей;  $a_i$  — весовой коэффициент каждого изучаемого показателя.

ТИСАГ и ТИСАИ, т. е. индексы гемолизированных или интактных эритроцитов (Э) определяли по показателям ТЭГ (R, K, T, MA, I) по формуле:

$$\text{ТИСАГ (Э)} = 18,4 \frac{Ra}{R_x(y)} + 12 \frac{Ka}{K_x(y)} + 19,1 \frac{ta}{t_x(y)} + 33,9 \frac{MAx(y)}{MA_a} + 16,6 \frac{ix(y)}{ia},$$

где числа перед дробями — весовые коэффициенты,  $a$  — математический индекс средних значений показателей свертывания плазмы у здоровых лиц;  $x$  — математический индекс значений показателей свертывания пробы с гемолизатом эритроцитов;  $y$  — ма-

тематический индекс значений показателей свертывания пробы с интактными эритроцитами.

В КИСА включали следующие показатели: время рекальцификации плазмы (ВРП), толерантность плазмы к гепарину (ТПГ), протромбиновый индекс (ПИ), V фактор свертывания крови (V Ф), фибриноген (Ф), фактор XIII (XIII Ф), тромбиновый индекс (ТИ), гепарин крови (ГК).

С учетом весовых коэффициентов КИСАГ и КИСАЭ эритроцитов определяли по формуле:

$$\text{КИСАГ (Э)} = 8,7 \frac{\text{ВРПа}}{\text{ВРПх(у)}} + 8,6 \frac{\text{ТПГа}}{\text{ТПГх(у)}} + 30,1 \frac{\text{ПИх(у)}}{\text{ПИа}} + 9,1 \frac{\text{Фх(у)}}{\text{Фа}} + 8 \frac{\text{V Фх(у)}}{\text{V Фа}} + 7,9 \frac{\text{XIII Фх(у)}}{\text{XIII Фа}} + 23,4 \frac{\text{Тих(у)}}{\text{Ти(а)}} + 4,2 \frac{\text{ГКа}}{\text{ГКх(у)}}.$$

В индекс фибринолитической активности гемолизированных эритроцитов (ИФАГ) входили следующие показатели: плазминоген (ПГ), проактиваторы плазминогена (ПАПГ), плазмин (ПЛ), ингибиторы проактиваторов плазминогена (ИПАПГ), ингибиторы активаторов плазминогена (ИАПГ), антиплазмины плазмы (АПЛП) и сыворотки (АПЛС), общая фибринолитическая активность плазмы (ОФА) и время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ЭЛ). Индексы фибринолиза рассчитывали по формуле:

$$\text{ИФАГ} = 19,1 \frac{\text{ПГх}}{\text{ПГа}} + 19,2 \frac{\text{ПАПГх}}{\text{ПАПГа}} + 7 \frac{\text{ПЛх}}{\text{ПЛа}} + 18,7 \frac{\text{ИПАПГа}}{\text{ИПАПГх}} + 3,3 \frac{\text{ИПАПГа}}{\text{ИПАПГх}} + 5,1 \frac{\text{АПЛПа}}{\text{АПЛПх}} + 3,6 \frac{\text{АПЛСа}}{\text{АПЛСх}} + 11,1 \frac{\text{ОФАх}}{\text{ОФАа}} + 12,9 \frac{\text{ЭЛа}}{\text{ЭЛх}}.$$

Полученные значения индексов у здоровых представлены в табл. 9.

Таблица 9. Значения интегрированных показателей свертывающей и фибринолитической активности гемолизированных и интактных эритроцитов у здоровых ( $M \pm m$ )

Опытная проба	ТИСА	КИСА	ИФА
Плазма	100 ± 6,2	100 ± 2,3	100 ± 3,5
Гемолизат эритроцитов	113,3 ± 4,2	112,5 ± 2,7	107,1 ± 4,1
Интактные эритроциты	104,7 ± 5	115,7 ± 2,8	—

Рассчитанные величины обратной корреляционной связи между свертывающей активностью плазмы и степенью ее усиления эритроцитами выявляют существенную зависимость величины коагуляционного потенциала плазмы от степени его усиления интактными

эритроцитами (по данным тромбоэластографических индексов,  $\tau = -0,43$ , по данным коагуляционных индексов,  $\tau = -0,4$ ). Для гемолизированных эритроцитов этот показатель был достоверным только по данным тромбоэластографических индексов ( $\tau = -0,65$ ) и не был существенным по данным коагуляционных индексов ( $\tau = -0,12$ ). Полученные данные свидетельствуют о компенсаторной (корректирующей) роли эритроцитов в поддержании гемокоагуляционного гомеостаза у здоровых. Однако, как показано нами (А. И. Грицюк, П. А. Ангелуца, 1987), при патологии эритроциты не всегда сохраняют эти свойства. В одних случаях они корректируют гипер- и гипокоагуляционные изменения в плазме, не усугубляя степень тромбофилии в плазме, в других, наоборот, не корректируют и тем самым повышают суммарный свертывающий потенциал плазмы, что наиболее тромбоопасно.

По приведенным примерам можно рассчитывать и другие отдельные и суммарные интегрированные индексы, облегчающие диагностику тромбофилии.

#### ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ГЕМОСТАЗИОПАТИЯХ

Основан на данных клинического (анамнез, результаты физического обследования) и дополнительных (общелабораторных, инструментальных и других) методов исследования.

Гемостазиологическое обследование больного должно быть целенаправленным. Прежде врач должен определить возможную степень выраженности нарушений в гемостазе. Для этого уточняют: 1) давность, темп развития и генез (наследственный, приобретенный) заболевания; 2) тип кровоточивости (гематомный, петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный, смешанный, или микроциркуляторно-гематомный, васкулитно-пурпурный, микроангиоматозный), тромбоза (венозный, артериальный, смешанный) или тромбогеморрагии; 3) условия, обстоятельства, фоновые заболевания и воздействия, предшествующие возникновению патологии; 4) применение лекарственных средств в предшествующий развитию патологии период.

Далее решается также вопрос, в каком направлении должно идти исследование системы гемостаза.

I. Диагностика геморрагофилий и геморрагий, дифференциальная диагностика геморрагических диатезов.

II. Диагностика тромбофилии.

III. Диагностика ДВС-синдрома (диссеминированного или локализованного, острого или хронического).

IV. Контроль за антикоагулянтной и тромболитической терапией.

Ниже приведены основные обязательные и дополнительные наборы лабораторных тестов для различных клинико-лабораторных ситуаций, рекомендуемые для практического применения.

I. Для диагностики геморрагических диатезов используют следующие показатели:

- 1) количество тромбоцитов;
- 2) время кровотечения;
- 3) время свертывания крови;
- 4) каолиновое время свертывания крови, плазмы или ТЭГ;
- 5) кефалин-каолиновое время свертывания крови;
- 6) протромбиновое время (протромбиновый индекс);
- 7) фибриноген;
- 8) фибринолитическая активность;
- 9) фактор XIII.

В зависимости от выявленных отклонений от нормы тестов 1—8 проводят дифференцирующие исследования.

Отклонения в тестах 1,2 характерны для нарушения тромбоцитарного гемостаза.

При нормальном количестве тромбоцитов, увеличенном времени кровотечения, нормальном каолиновом и кефалиновом времени свертывания определяют функциональную способность тромбоцитов для установления вида тромбоцитопатии, а именно:

- 10) адгезивную способность тромбоцитов;
- 11) агрегацию тромбоцитов с АДФ, коллагеном, тромбином, серотонином, ристомицином, тромбоксаном.

Увеличение времени в тестах 3—6 при нормальном количестве фибриногена характерно для нарушений плазменного звена гемостаза и требует проведения:

- 12) коррекционно-ингибиторных проб по кефалин-каолиновому времени;
- 13) коррекционно-ингибиторных проб по протромбиновому времени.

При отсутствии ингибиторов (антикоагулянтов) проводят:

- 14) дифференцирующие коррекционные пробы по кефалиновому и кефалин-каолиновому времени свертывания;
- 15) дифференцирующие коррекционные пробы по протромбиновому времени с применением адсорбированной плазмы и сыворотки для обнаружения дефицита отдельных факторов;
- 16) определение отдельных факторов свертывания крови.

При наличии ингибиторов (антикоагулянтов) определяют:

- 17) тромбиновое время; если оно увеличено, то определяют;
- 18) тромбиновое время с протамин-сульфатом или толуидиновым синим.

Желательно также определять вышеуказанные показатели в бедной и богатой тромбоцитами плазме, оценить влияние аутогемо-

лизата и интактных аутоэритроцитов на коагуляционные свойства плазмы для комплексной оценки гемокоагуляционного гомеостаза.

II. Для диагностики тромбофилии используют следующие показатели:

- 1) ТЭГ;
- 2) время свертывания крови обычное и каолиновое в несиликонированных и силиконированных пробирках;
- 3) толерантность плазмы к гепарину;
- 4) адгезивную и агрегационную активность тромбоцитов (с АДФ, желательно также с коллагеном);
- 5) содержание фибриногена в плазме;
- 6) содержание фибринстабилизирующего фактора в плазме;
- 7) содержание фибрин-мономерных комплексов (бета-нафтоловый, этаноловый и протамин-сульфатный тесты, желательно все 3 теста);
- 8) содержание продуктов деградации фибриногена-фибрина;
- 9) антикоагулянтную активность плазмы, крови (тромбиновое время, антитромбин-III, гепарин);
- 10) фибринолитическую активность крови и ее эуглобулиновой фракции.

Круг исследований для выявления тромбофилии может быть расширен за счет определения времени рекальцификации с расчетом контактной фазы, регистрации агрегатограмм с такими индукторами, как тромбоксан, адреналин, тромбин, серотонин, ристоцин, изучения тромбоцитарных факторов по сопоставлению приведенных выше показателей коагулограммы и фибринолиза в бедной и богатой тромбоцитами плазме, изучения эритроцитарных факторов гемостаза (агрегационной активности с фибриногеном, АДФ, влияния на результаты показателей внесения в плазму гемолизированных интактных эритроцитов). Кроме того, могут быть проведены сосудистые пробы с локальным венозным застоем на активацию фибринолиза, пробы на аититромбогенную активность сосудистой стенки и др.

По большему или меньшему числу показателей может быть рассчитан интегрированный показатель — индекс тромбофилии с определением степеней тромбоопасности — от большей до меньшей.

В. П. Балуда, И. И. Деянов (1989) приводят следующие лабораторные показатели (основные и дополнительные) для диагностики тромбофилического (предтромботического) и в определенной степени тромботического состояния (табл. 10).

Начальная лабораторная диагностика синдрома ДВС осуществляется с помощью таких более или менее простых тестов:

- 1) время свертывания крови;
- 2) количество тромбоцитов;
- 3) протромбиновое время (индекс);
- 4) фибриноген;

Таблица 10. Лабораторные методы исследования больных с повышенной склонностью к тромбозу

Исследуемое звено гемостаза	Основные тесты	Показатели склонности к тромбозу	Уточняющие тесты
Свертываемость крови	Стандартизированные высокочувствительные методы исследования свертывания крови, включая дополнительное определение активированных факторов XI, X, IX, II, паракоагуляционные тесты	Свертываемость крови повышена, нормальная, реже снижена (например при ДВС-синдроме), реакция на активированные факторы чаще положительная	Определение естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и S), диспропорционального дисфибриногенемии, антикоагулянтной активности стенки сосудов, метаболизма 125I-фибриногена
Тромбоциты	Определение количества тромбоцитов, спонтанной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, индуцированной агрегации тромбоцитов	Положительная реакция на внутрисосудистую агрегацию, увеличение уровня в плазме бета-тромбоглобулина, фактора 4, тромбоксана В <sub>2</sub> . Агрегация повышена, нормальная, может быть снижена (например, фазовые изменения от повышения к снижению при инфаркте миокарда), количество тромбоцитов может быть сниженным, нормальным, увеличенным	Определение протромбина в плазме, антиагрегационной активности стенки сосудов, чувствительности тромбоцитов к индукторам и ингибиторам агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда, времени полужизни тромбоцитов
Фибринолиз	Определение фибринолитической активности крови	Снижена, нормальная	Определение плазминогена, активаторов плазминогена, ингибиторов фибринолиза, дисплазминогенемии, фибринолитической активности стенки сосудов
Определение антитромбогенных свойств стенки сосудов	Антиагрегационная активность Антикоагулянтная активность Фибринолитическая активность (сосудистый активатор плазминогена)	Снижена Снижена Снижена	Снижение одного из показателей указывает на изолированное снижение синтеза сосудистой стенкой регулятора системы гемостаза, что наблюдается при врожденных формах тромбоцитической болезни. Снижение 2—3 показателей чаще наблюдается при приобретенных формах болезни (ИБС, атеросклерозе, раке, сахарном диабете)

- 5) тромбиновое время;
  - 6) тромбиновое время с протамин-сульфатом или толуидиновым синим (гепарин);
  - 7) антиромбин III;
  - 8) фибрин-мономерные комплексы (бета-нафтоловый, этаноловый, протамин-сульфатный тесты);
  - 9) продукты деградации фибриногена-фибрина;
  - 10) фибринолитическая активность.
- Более точную диагностическую информацию, особенно в случаях ограниченно диссеминированных и хронических форм ДВС, можно получить с помощью таких дополнительных тестов:
- 11) адгезивность тромбоцитов;
  - 12) агрегационная способность тромбоцитов и эритроцитов;
  - 13) содержание в плазме фактора 4 тромбоцитов;
  - 14) время свертывания не только в обычных, но и в силиконированных пробирках;
  - 15) аутокоагулограмма;
  - 16) каолиновое время свертывания крови;
  - 17) кефалиновое время свертывания плазмы;
  - 18) кефалин-каолиновое время свертывания плазмы;
  - 19) содержание плазменных факторов V, VII, VIII, XIII, XI и XII свертывания;
  - 20) тромбоэластография;
  - 21) содержание в плазме плазминогена;
  - 22) количество гаптоглобина;
  - 23) количество бета-тромбоглобулина;
  - 24) вискозиметрия.

Диагностическое значение имеет динамика количества тромбоцитов, фибриногена (уменьшение), уровня фибринолитической активности (повышение), количества растворимых комплексов фибрин-мономеров и ПДФ (повышение). При диагностике ДВС-синдрома необходимо учитывать тип его течения, предполагаемую стадию процесса: в самом начале гиперкоагулемия, затем гипергипокоагулемия, еще далее гипокоагулемия. Даже в стадии гиперкоагулемии чувствительными методами можно выявить те или иные незначительные признаки гипокоагулемии и активации фибринолиза; в стадии гипокоагулемии и фибринолиза можно обнаружить признаки гиперкоагулемии (тромбопластинемии, тромбинемии). Необходимо помнить, что более или менее явное проявление синдрома ДВС (даже в хронической форме) чаще всего характеризуется одновременным наличием признаков гипер- и гипокоагуляции (в начальных стадиях с превалированием первых, в разгар развития — вторых). Во всяком случае, гипер- и гипокоагуляционный синдром обнаруживается при динамическом наблюдении.

Контроль за применением антикоагулянтов и тромболитических средств. Антикоагулянты непрямого действия. Обыч-

но контроль осуществляется путем определения протромбинового индекса (снижение в пределах 50—60 %). Протромбиновый индекс можно определять в крови, взятой из пальца, но не реже 1 раза в неделю, желателен параллельно определять протромбиновое время в крови (плазма) из вены. Различие может достигать  $\pm 15\%$ .

Этот тест отражает непосредственное действие антивитамина К на концентрацию факторов протромбинового комплекса, не охватывающая гемостаз в целом. Поэтому один раз в 7—10 дней определяют дополнительно содержание фибриногена, фибринолитическую активность, растворимые комплексы фибрин-мономеров или ПДФ; все исследования желателен проводить в плазме, богатой и бедной тромбоцитами, а также с добавлением аутогемолизата и интактных аутоэритроцитов.

Антикоагулянты прямого действия (гепарин). Желателен определять тромбиновое время и антитромбин III. Раз в 5—7 дней следует производить более полную коагулограмму с такими тестами, как фибриноген, фибринолиз, ПДФ и др.

Препараты тромболитического действия (стрептокиназа, стрептодеказа). Желателен определять время свертывания крови, фибринолиз эуглобулиновой фракции плазмы, тромбиновое время, протромбиновое время (индекс), содержание фибриногена.

Один раз в 2—3 дня следует производить исследование в плазме также фибрин-мономерных комплексов, ПДФ, адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов.

## Глава IV

### СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСНОВНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Изучение системы гемостаза при различных заболеваниях привлекло внимание широкого круга специалистов из-за ее участия во многих физиологических и патологических процессах. Вполне понятно, что система гемостаза особенно тщательно исследовалась при патологии, которая наиболее часто сопровождается тромботическими и геморрагическими осложнениями. Углубленному изучению системы гемостаза в клинике способствовало также распространение положения о том, что ДВС-синдром в различных его формах (генерализованной, локальной, острой или хронической) и стадиях встречается при многих заболеваниях без явно выраженного тромботического или геморрагического синдрома.

Ниже изменения системы гемостаза рассматриваются при различных кардиологических и ревматических заболеваниях.

В зависимости от преобладания аллергических реакций немедленного или замедленного типов ревматизм характеризуется различными изменениями, которые могут способствовать возникновению тромбозов (чаще) и геморрагии (реже). К этому следует добавить, что на процессы гемокоагуляции и фибринолиза оказывает влияние часто присоединяющаяся недостаточность кровообращения.

В неактивной фазе ревматизма при отсутствии клинически выраженной недостаточности кровообращения свертываемость крови и фибринолиз не отличаются от нормы. При хронической недостаточности кровообращения (IIБ и III стадии), по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (1935), наблюдаются признаки гипокоагуляции крови за счет снижения содержания прокоагулянтов и повышения содержания физиологических антикоагулянтов, а также увеличение фибринолиза за счет ускорения активации плазминогена и появления плазмина (А. И. Грицюк, 1965, 1966, 1973).

Приведенные данные соответствуют результатам исследований гемокоагуляции и фибринолиза в условиях гипоксии, ацидоза и нарушения функционального состояния печени, наблюдающихся при выраженной недостаточности кровообращения. При этом обнаруживают гипокоагуляцию крови и активацию фибринолиза.

О снижении свертываемости крови и повышении фибринолиза у больных ревматизмом в неактивной фазе с выраженной недостаточностью кровообращения сообщают также Л. М. Остапченко (1966), М. М. Шютев и З. В. Доценко (1973). Я. Х. Горячкин (1975) указывает на снижение у таких больных коагулологической активности интактных эритроцитов.

Однако имеются сведения, что в ряде случаев у больных с неактивной фазой ревматизма как при отсутствии, так и при наличии выраженной недостаточности кровообращения выявляются признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза (К. А. Хасанова, 1970; М. Х. Бобоходжаев, Д. И. Иномов, 1971; С. Н. Мирзоян, 1971; Н. М. Пинькевич, Н. Ш. Еникеева, 1972; Т. В. Савельева, 1973; И. Л. Буско, 1975).

Такое противоречие, на наш взгляд, связано с тем, что в приведенных исследованиях недостаточно четко была дифференцирована неактивная фаза ревматизма с затяжным и вялым течением, что отмечают М. Х. Бобоходжаев и Д. И. Иномов (1971). Клинический опыт, а также анализ течения заболевания у больных ревматизмом, находящихся на стационарном лечении, показывают, что практически у всех больных с выраженной недостаточностью кровообращения наблюдается вяло и скрыто текущий ревмокардит (А. И. Грицюк, 1973).

В активной фазе ревматизма изменения свертываемости крови и фибринолиза нередко носят разнонаправленный характер (влияние типа иммунологической гиперчувствительности, степени поражения печени, наличие скрытой недостаточности кровообращения). Однако у большей части больных при минимальной активности процесса выявляются признаки гиперкоагуляции крови главным образом за счет снижения содержания физиологических антикоагулянтов и угнетения фибринолиза, вызванного снижением быстрой активности плазминогена, повышения содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминогенов, как быстро, так и медленно реагирующих с плазмином (А. И. Грицюк, 1965, 1966, 1973; Я. Х. Горячкин, 1977; А. Б. Зборовский, 1981). Одновременно с фибрин-мономерными комплексами довольно часто обнаруживаются продукты деградации фибриногена-фибрина (Г. А. Трубников с соавт., 1973; Ю. В. Муравьев, 1980; Г. Н. Дранник с соавт., 1987; Б. М. Щепотин с соавт., 1989). По мере нарастания степени активности ревматизма описанные изменения сохраняются или даже усугубляются (Я. Х. Горячкин, 1977). В ряде случаев на фоне гиперкоагуляции крови появляются более заметные признаки гипокоагуляции, что может быть связано с большей выраженностью иммунологической реактивности немедленного типа, более значительным поражением печени ревматическим процессом и, наконец, более выраженными проявлениями синдрома ДВС, который, без сомнения, имеет место при ревматизме как по данным экспериментальных и клинических исследований, так и по результатам анализа тромботических и геморрагических осложнений у умерших больных (А. И. Грицюк, 1978, 1983, 1987).

Подобные результаты при изучении системы гемостаза у больных ревматизмом были получены А. Б. Зборовским (1981), который пришел к заключению, что наиболее выраженные гиперкоагуляционные нарушения характерны для минимальной степени активности ревматизма. С возрастанием интенсивности воспалительного процесса усугубляются нарушения в тех или иных стадиях процесса свертывания с одновременным повышением активности противосвертывающей системы.

Присоединение клинически выраженной недостаточности кровообращения (IIБ и III стадии), особенно при наличии кардиального цирроза печени, по нашим данным и результатам исследований других авторов (А. Б. Зборовский, 1981), приводит к ослаблению гиперкоагуляционных сдвигов, нарастанию признаков гипокоагуляции крови и повышению фибринолиза, хотя у значительной части больных наблюдаются такие же изменения, как и у больных без сердечно-сосудистой недостаточности.

Одновременно с плазменными факторами изменяются показатели клеточного (тромбоцитарного, эритроцитарного и лейкоцитар-

ного) гемостаза. Я. Х. Горячкин (1977) на основании проведенных исследований приходит к выводу, что активный ревматический процесс вызывает существенные изменения коагулирующей активности плазменных, эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных факторов системы гемостаза, причем клеточные факторы усиливают плазменный коагуляционный потенциал крови. По мере прогрессирования активности эти сдвиги нарастают, достигая наибольшей выраженности у больных с максимальной активностью ревматизма. Характер этих изменений обусловлен повышением тромбопластической, антигепариновой и фибриостабилизирующей активности. Это проявляется формированием тромбогенного потенциала крови, характеризующегося выраженной гиперкоагуляцией, в связи с чем возможно внутрисосудистое свертывание крови в условиях депрессии фибринолитического процесса.

Проведенное нами углубленное изучение у больных ревматизмом тромбоцитарного (при всех степенях активности в различных стадиях хронической недостаточности кровообращения) и эритроцитарного (при минимальной степени активности в различных стадиях хронической недостаточности кровообращения) звеньев системы гемостаза (А. И. Грицюк с соавт., 1973, 1975, 1980, 1984, 1988; В. Ф. Рогожкина, 1974, 1980; В. В. Прогиная, 1974; Л. Г. Карпович, 1985) выявило следующие изменения.

У больных с минимальной (I) степенью активности ревматизма наблюдаются разнонаправленные сдвиги показателей тромбоцитарного гемостаза, одни из которых могут способствовать возникновению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, другие — геморрагических процессов.

К первым относятся: повышение активности фактора 3 тромбоцитов, торможение процесса дезагрегации пластинок, повышение в тромбоцитах активности фибринстабилизирующего фактора, исчезновение фибринолитической активности. Лишь некоторые из этих изменений, в частности, повышение в тромбоцитах фибринстабилизирующего фактора, корректируют плазменный гемостатический баланс.

Ко вторым относятся: снижение количества тромбоцитов, замедление времени агрегации, уменьшение адсорбированного на тромбоцитах тромбопластина, появление ингибиторов протромбинового комплекса, в том числе ингибиторов проакцелерина и проконвертина, исчезновение антигепариновой активности. Большинство из этих изменений, однако, корректировало плазменный гемостаз и не усугубляло признаков гипокоагуляции. Так, ингибиторы факторов протромбинового комплекса тромбоцитов снижали до нормы повышенное содержание этой группы прокоагулянтов в бестромбоцитной плазме; при исчезновении антигепариновой активности в тромбоцитах гипогепаринемия плазмы не увеличивалась. Таким образом, эти

корректирующие плазменный гемостаз изменения способствовали нормализации показателей свертывания плазмы и уменьшению опасности возникновения геморрагических осложнений. Снижение же количества тромбоцитов и тромбопластической их активности были в общем незначительны. Как существенный фактор, который в определенной степени может способствовать развитию или усугублению геморрагических процессов, остается лишь замедление времени агрегации.

У больных с выраженной (II) степенью активности ревматизма изменение показателей тромбоцитарного гемостаза в сторону гиперкоагуляции и усиления признаков тромбофилии были более значительными по сравнению с минимальной степенью активности процесса.

Изменения показателей тромбоцитарного гемостаза по мере нарастания хронической недостаточности кровообращения в большей степени благоприятствовали возникновению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования. Они включали нарушение агрегации тромбоцитов (увеличение степени скорости агрегации, замедление дезагрегации), повышение адгезивной их способности, сохранение антигепариновой активности при низком содержании гепарина в плазме и исчезновение фибринолитической активности. Одновременно прослеживались и геморрагофильские сдвиги, о чем свидетельствовали увеличение времени агрегации и отчасти некоторое снижение тромбопластической активности, связанное с уменьшением адсорбции тромбопластина плазмы поверхностью тромбоцитов.

Изменения показателей функционального состояния тромбоцитов, корректирующие и не корректирующие тромбоцитарно-плазменный гемостаз, приведены в табл. 11, 12.

Таблица 11. Изменения тромбоцитарных факторов, корректирующие плазменный потенциал при ревматизме

Факторы	Активность ревматизма, стадия			
	I		II—III	
	ХНК 0—I	ХНК IIА	ХНК IIВ—III	ХНК 0—I
Ингибиторы протромбинового комплекса	Появление	Появление		Появление
Ингибиторы проакцелерина		Появление	Появление	Появление
Ингибиторы проконвертина	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Фибринстабилизирующий фактор	Повышение		Повышение	Повышение
Тромбин или ингибиторы антитромбинов		Появление		

Таблица 12. Изменения тромбоцитарных факторов, не корректирующих плазменный гемостаз при ревматизме

Факторы	Активность ревматизма, стадия			
	I		II—III	
	ХНК 0—I	ХНК IIА	ХНК IIВ—III	ХНК 0—I
Тромбопластическая активность	Снижение	Исчезновение	Исчезновение	Снижение
Фибринолитическая активность	Исчезновение	Исчезновение	Исчезновение	Исчезновение

Многие из приведенных изменений можно использовать для диагностики наиболее распространенной и часто трудно поддающейся выявлению минимальной степени активности ревматизма и тромбофилического (предтромботического) состояния.

Для диагностики ревматизма при минимальной степени его активности в качестве дополнительных к клиническим и общепринятым лабораторным признакам могут быть использованы следующие изменения тромбоцитарного гемостаза: характерное нарушение процесса агрегации тромбоцитов (замедление времени агрегации и резкое торможение дезагрегации), снижение тромбопластической активности тромбоцитов, появление в тромбоцитах ингибиторов протромбинового комплекса (в том числе ингибиторов проакцелерина и проконвертина), исчезновение в тромбоцитах антигепариновой и фибринолитической активности.

Для диагностики тромбофилического (предтромботического) состояния при ревматизме и, очевидно, при других заболеваниях могут быть использованы следующие изменения тромбоцитарного гемостаза: усиление адгезивной активности тромбоцитов, повышение их агрегационной активности с сокращением времени агрегации, увеличением угла наклона кривой и глубины агрегации, увеличением времени дезагрегации, уменьшением угла спада кривой агрегации и глубины дезагрегации, повышение под влиянием тромбоцитов толерантности плазмы к гепарину и фибринстабилизирующего фактора, увеличение антигепариновой и исчезновение (или снижение) фибринолитической активности тромбоцитов.

При ревматизме обнаруживают также значительные изменения эритроцитарного звена системы гемостаза.

Нами подтверждено наличие в норме в эритроцитах тромбопластина, факторов протромбинового комплекса (включая АС-глобулин), фибриногеноспособной активности, фибринстабилизирующего фактора, тромбиноподобной, антигепариновой и фибринолитической активности. Гемолизированные эритроциты, в отличие от интактных, обладают более выраженной тромбопластической АС-глобулиновой (проакцелериновой), фибринстабилизирующей и тромбиноподобной активностью, интактные эритроциты, в отличие от гемо-

лизированных, обладая более выраженной протромбиновой фибриногеноподобной и антигепариновой активностью, при этом гемолизированные и интактные эритроциты обладают одинаковой, но слабо выраженной фибринолитической активностью (ускоряют время эуглобулинового лизиса, но не вызывают достоверных изменений большинства отдельных компонентов системы фибринолиза). При этом некоторое исключение составляют гемолизированные эритроциты, которые приводят к снижению в плазме ингибиторов активации плазминогена (очевидно, за счет наличия в них активаторов плазминогена). Показано, что скорость и глубина индуцированной АДФ и фибриногеном агрегации эритроцитов в норме одинаковы.

У больных с минимальной активностью ревматизма по мере нарастания хронической недостаточности кровообращения (ХНК) от 0—I до IIБ—III стадии выявлено преобладание более выраженных гипокоагуляционных изменений в плазме по большинству показателей ТЭГ. Гиперкоагуляция регистрировалась лишь по отдельным показателям ТЭГ, главным образом у больных с ХНК IIА стадии. На этом фоне, обладая более значительной, чем в норме, свертывающей активностью, эритроциты больных этой группы в большей степени, чем с ХНК 0—I стадии, корригировали свертывающую активность плазмы, не всегда приводя к нормализации имевшие место гипокоагуляционные сдвиги и нормализуя (у больных с ХНК IIА степени) гиперкоагуляционные сдвиги.

Эритроциты больных с ХНК IIБ—III стадии, по данным ТЭГ, утрачивали свертывающую активность, не оказывая влияния на суммарный эритроцитарно-плазменный коагуляционный потенциал.

По данным коагулограммы, у больных всех групп (с ХНК от 0 до III стадии) отмечались разнонаправленные изменения свертывающей активности плазмы (гипо- и гиперкоагуляция). Причем по частоте и степени у больных с ХНК 0—I стадии преобладали гиперкоагуляционные сдвиги в плазме, тогда как у больных с ХНК IIА и IIБ—III стадии те и другие признаки регистрировались одинаково часто и в той же степени. Признаки гипокоагуляционных сдвигов в плазме можно было связать со снижением тромбoplastической, АС-глобулиновой и повышением антикоагулянтной (анти-тромбиновой и гепариновой) активности (во всех группах больных), уменьшением протромбиновой (при ХНК IIБ—III стадии) и фибринстабилизирующей (при ХНК IIА стадии) активности. Признаки гиперкоагуляционных сдвигов в плазме были связаны с усилением тромбoplastической, АС-глобулиновой, фибриногеноподобной, фибринстабилизирующей и со снижением гепариновой активности (во всех группах больных), с усилением протромбиновой и снижением анти-тромбиновой активности (при ХНК 0—I и IIА стадии). На этом фоне эритроциты больных всех групп обладали достаточно высокой, иногда превышающей норму, свертывающей активностью: гемолизированные за счет тромбoplastической (во всех

группах больных), протромбиновой (при ХНК IIА степени), АС-глобулиновой (при ХНК 0—I и IIА стадии), фибриногеноподобной (при ХНК IIА стадии), тромбиноподобной (при ХНК 0—I и IIА стадии), антигепариновой (при ХНК 0—I и АБ—III стадии); интактные за счет тромбoplastической (при ХНК 0—I и IIА стадии), фибриногеноподобной (при ХНК IIБ—III стадии), фибринстабилизирующей (при ХНК IIА стадии), антигепариновой (при ХНК 0—I и IIА стадии).

Наибольшей свертывающей активностью, способствующей повышению суммарного плазменно-эритроцитарного потенциала и усугублению признаков тромбофилии, обладали гемолизированные эритроциты больных с ХНК IIА стадии, меньшей — гемолизированные эритроциты больных с ХНК 0—I стадии, еще меньшей — интактные эритроциты больных с ХНК IIА стадии, далее следовали интактные эритроциты больных с ХНК 0—I стадии, еще далее — гемолизированные эритроциты больных с ХНК IIБ—III стадии и последнее место занимали интактные эритроциты больных с ХНК IIБ—III стадии.

У больных ревматизмом с ХНК 0—I стадии агрегационная способность эритроцитов (скорость и глубина) оказалась сниженной. По мере нарастания ХНК агрегационная способность эритроцитов повышалась, причем в большей степени у больных с ХНК IIБ—III стадии, чем у больных с ХНК IIА стадии, за счет более значительного увеличения глубины агрегации под влиянием фибриногена.

У больных всех групп гемолизированные и интактные эритроциты утрачивали выявляемую в норме фибринолитическую активность при повышении ингибиторов активации плазминогена и анти-плазминов с более значительным увеличением их содержания в интактных эритроцитах больных с ХНК 0—I и IIА стадии; ингибиторов активации плазминогена в гемолизированных и интактных эритроцитах больных с ХНК IIБ—III стадии, что может примерно в равной степени усугублять тромбoplastические изменения суммарного эритроцитарно-плазменного потенциала у больных всех групп. Интактные эритроциты больных с ХНК 0—I стадии лишь в 20 % случаев повышали фибринолиз эуглобулиновой фракции плазмы, тем самым несколько ослабляя у этих больных тромбoplastические изменения суммарного эритроцитарно-плазменного потенциала.

Итак, у больных с гиперкоагуляционным сдвигом в плазме высокая свертывающая и агрегационная активность эритроцитов при отсутствии фибринолитической активности их может усугублять тромбoplastические изменения суммарного эритроцитарно-плазменного коагуляционного потенциала, способствуя внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию. У больных с гипокоагуляционными сдвигами в плазме те же изменения эритроцитарного звена гемокоагуляции имеют компенсаторно-приспособитель-



ный характер, коррелируя величину эритроцитарно-плазменного потенциала.

Совокупность изменений гемокоагуляции и фибринолиза в плазме и эритроцитах приводят к тому, что эритроцитарно-плазменный коагуляционный потенциал оказывается наиболее высоким у больных с ХНК IIА стадии, далее следуют больные с ХНК 0—I стадии, затем больные с ХНК IIБ—III стадии. Приведенные данные свидетельствуют об угасании компенсаторно-приспособительных реакций эритроцитов по выравниванию гиперкоагуляционных сдвигов в плазме больных с ХНК IIБ—III стадии и уменьшении выработки факторов, обеспечивающих нормальное течение гемостаза. Все это приводит к появлению у ряда больных благоприятствующих внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию изменений со стороны всех патогенетических факторов, в том числе и эритроцитарно-плазменного звена коагуляции и фибринолиза.

Определяемые при ревматизме минимальные изменения свертывающей и фибринолитической активности эритроцитов могут быть использованы в диагностических целях. Для диагностики активной фазы ревматизма имеет значение выявление снижения скорости и глубина АДФ-агрегации. В диагностике предтромботического состояния (тромбофилии) особое значение имеет увеличение агрегационной способности эритроцитов, а также одновременное определение в плазме и эритроцитах таких показателей, как толерантность плазмы к гепарину, потребление протромбина, содержание фибриногена и фибрин-мономерных комплексов, тромбиновый индекс, гепарин. Предпочтение следует отдать выявлению влияния на коагуляционный потенциал плазмы гемолизированных эритроцитов, которые изменяют приведенные выше показатели чаще и в большей степени, чем интактные эритроциты. Чем в большей степени регистрируются однонаправленные в сторону гиперкоагуляции изменения в плазме и эритроцитах, тем более выражена степень тромбофилии и более высока опасность возникновения внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Приведенные гипергипокоагуляционные сдвиги показателей ТЭГ, коагулограммы и фибринолиза в плазме, тромбоцитах и эритроцитах у больных ревматизмом, несомненно, являются выражением тромбогеморрагического синдрома, или синдрома ДВС I—II стадии.

Как было показано нами (А. И. Грицюк, 1978, 1983, 1987), в условиях экспериментального воспроизведения аллергии и эндокардита отмечаются две стадии тромбогеморрагического синдрома (ТГС): вначале преимущественно по типу гипокоагулемии и гиперфибринолиза с развитием геморрагий, в дальнейшем в основном по типу гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза с развитием тромбозов. Обнаруженные нами явления гипокоагуляции, несомненно, являлись ответной реакцией на весьма кратковременную гиперкоа-

гуляция крови после выделения животным гетерогенной сыворотки, т. е. ТГС развивался по типичной схеме, описанной М. С. Мачабели (1970): I стадия — гиперкоагулемии, II стадия — гипокоагулемии. В отдельный период наблюдения II стадия ТГС (стадия гипокоагулемии и активации фибринолиза) сменялась I стадией (стадией гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза), что можно было расценить как проявление геморраготромботического синдрома. В ряде случаев у одного и того же животного наблюдались те и другие признаки как выражение перехода одной стадии в другую.

Признаком развития при ревматизме ТГС или синдрома ДВС являются также патологоанатомические данные, согласно которым тромбозы регистрировались в 61—74 %, а геморрагии — в 10,8 % случаев. Среди 108 таких наблюдений геморрагии были выявлены у 55 (51 %) больных, а сочетание геморрагий с тромбозами — у 53 (49 %). Последние случаи вполне могут быть отнесены к явному ТГС, развившемуся при жизни и повлиявшему на исход заболевания, так как тромбозы и геморрагии часто локализовались в жизненно важных органах (мозге, легких, поджелудочной железе и др.).

Среди 245 больных ревматизмом геморрагический синдром был выявлен у 47, т. е. у 18,5 % (при неактивной фазе — у 17 % и при активной — у 19 %). Как в неактивной, так и в активной фазе ревматизма геморрагии достоверно чаще обнаруживались при наличии выраженной недостаточности кровообращения, чем при ее отсутствии (29 % по сравнению с 5 % в неактивной и 31 % по сравнению с 9 % в активной фазе).

В неактивной фазе ревматизма без клинически выраженной недостаточности кровообращения возникновение геморрагического синдрома нельзя было связать с изменениями гемокоагуляции и фибринолиза. У тех же больных с выраженной недостаточностью кровообращения геморрагии, как правило, наблюдались на фоне сниженной свертываемости крови за счет уменьшения содержания прокоагулянтов и увеличения содержания физиологических антикоагулянтов, частого обнаружения фибрин-мономерных комплексов, в ряде случаев повышенного фибринолиза за счет появления (или увеличения содержания) в крови активаторов пламиногена и пламина.

В активной фазе ревматизма без клинически выраженной недостаточности кровообращения геморрагии наблюдались в основном на фоне гиперкоагуляции крови, обусловленной снижением антикоагулянтной активности, повышением содержания фибриногена и фибринстабилизирующего фактора и угнетением фибринолиза, связанным с увеличением концентрации ингибиторов активации пламиногена и антипламинов. Одновременно с этим весьма часто обнаруживались фибрин-мономерные комплексы, отмечалось снижение факторов протромбинового комплекса. У тех же больных с

выраженной недостаточностью кровообращения геморрагический синдром осложнялся наблюдались как на фоне гипокоагуляции крови и ускорения фибринолиза (аналогично такой же группе при неактивной фазе ревматизма), так и на фоне гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза (аналогично такой же группе при активной фазе без недостаточности кровообращения). При наличии у больных с активной фазой ревматизма независимо от стадии недостаточности кровообращения повышенной адгезивной активности тромбоцитов время начала их агрегации, индуцированной АДФ, было замедлено, хотя глубина агрегации и время дезагрегации были значительно увеличены.

Таким образом, при ревматизме наблюдается тромбогеморрагический синдром (синдром ДВС), который в зависимости от активности процесса и стадии недостаточности кровообращения проявляется по-разному. Более или менее длительное время — это фаза гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза, что способствует развитию тромботических осложнений, после чего может развиваться фаза гипокоагулемии и активации фибринолиза, когда одновременно с тромбозами (вслед за ними или при отсутствии видимых тромбозов) возникают геморрагии. Первая фаза чаще наблюдается при ревматизме без клинически выраженной недостаточности кровообращения, вторая фаза — при недостаточности кровообращения.

Комплексное, довольно подробное исследование активности тромбоцитов, свертывающей способности крови и фибринолиза, реологических свойств крови у больных ревматизмом с минимальной степенью активности проведено Н. В. Вулых (1988). Г. В. Дзяком с соавторами (1989) выявлены изменения и различия, связанные с характером клапанного поражения сердца, наличием мерцательной аритмии и выраженностью недостаточности кровообращения.

Как и в наших исследованиях, автор у больных ревматизмом с митральными пороками сердца (а они преобладают практически во всех наблюдениях) обнаружил признаки как гипо-, так и гиперкоагуляции плазмы крови. При этом на частоту тех и других изменений и степень выраженности влияла структура порока. У больных митральным пороком с преобладанием стеноза при недостаточности кровообращения I стадии чаще регистрировались признаки гипокоагуляции крови, в то время как у больных митральным пороком с преобладанием недостаточности — признаки гиперкоагуляции крови. По мере нарастания недостаточности кровообращения (ХНК IIБ стадии) у больных митральным пороком с преобладанием стеноза усиливались гиперкоагуляционные сдвиги в плазме, которые сочетались с повышением агрегационной активности тромбоцитов и снижением способности их к дезагрегации. Таким образом, создавались благоприятные предпосылки к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию.

Постоянная форма мерцательной аритмии способствовала усилению гипо- и гиперкоагуляционных сдвигов с преобладанием признаков гиперкоагуляции крови, что увеличивало риск возникновения тромбозомболических осложнений.

В. П. Балуда с соавторами (1982) у больных ревматизмом обнаружили снижение ангиагрегационных свойств сосудистой стенки, что играет немаловажную роль в нарушении гемостаза.

#### ЭНДОКАРДИТЫ, МИОКАРДИТЫ, КАРДИОМИОПАТИИ

**Эндокардиты.** При ревматических эндокардитах наблюдаются приведенные выше изменения системы гемостаза, так как это одна из форм довольно часто встречающегося ревматического поражения сердца.

При инфекционном эндокардите, характеризующемся частотой тромботических осложнений (хотя не так уже редки и геморрагии), изменения свертываемости крови и фибринолиза также существенно не отличаются от таковых при ревматизме: преобладают признаки гиперкоагуляции крови, главным образом за счет снижения содержания физиологических антикоагулянтов, и угнетения фибринолиза за счет повышенного содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. В части случаев обнаруживают повышения в крови гепарина и активацию фибринолиза (В. А. Калаев, 1963; А. И. Грицюк, 1966, 1973, 1975). Довольно часто отмечается повышение содержания фибрин-мономерных комплексов. У больных с явлениями почечной недостаточности увеличивается также содержание продуктов деградации фибриногена-фибрина (Г. Н. Дранник с соавт., 1987).

О. В. Елимахова и А. В. Сумароков (1983) у больных инфекционным эндокардитом тщательно исследовали функциональную активность тромбоцитов (количество тромбоцитов, адгезивность, АДФ-, коллаген- и адреналин-индуцированная агрегация, тромбоэластография плазмы, бедной и богатой тромбоцитами). При анализе полученных данных обращало на себя внимание распределение показателей тромбоцитарной активности на две группы: с гиперфункцией и с гипофункцией тромбоцитов (данные агрегационной активности тромбоцитов и тромбоэластографии). При этом адгезивность была изменена только при самых крайних значениях агрегации тромбоцитов. Такое различие в группе обследованных авторы объясняют разными стадиями течения болезни, а также неодинаковой степенью выраженности недостаточности кровообращения. Гиперкоагуляция нарастает по мере увеличения тяжести инфекционного эндо- и миокардита. В прокоагулянтном звене, несмотря на различия, выявляемые при исследовании тромбоцитарной активности, наблюдается стойкая гиперкоагуляция (увеличение со-

держания фибриногена; данные ТЭГ). Изменения функционального состояния тромбоцитов коррелировали с клиническими данными. У больных с гиперфункцией тромбоцитов наблюдались тромботические осложнения, в то время как у больных с их гипофункцией — петехиальная сыпь, кровоточащие трофические язвы.

Таким образом, при инфекционном эндокардите изменения гемостаза и фибринолиза создают предпосылки к возникновению тромботических (чаще и в большей степени) и геморрагических (реже и в меньшей степени) осложнений.

Описанные выше изменения свертываемости крови и фибринолиза, несомненно, свидетельствуют о развитии при инфекционном эндокардите ТГС или синдрома ДВС. Наличие ТГС подтверждают также такие данные, как частое (64 % случаев) обнаружение у умерших больных сочетаний геморрагий с тромбозами, нередкое (в 10 % случаев) развитие генерализованного геморрагического синдрома (А. И. Грицюк, 1983).

**Миокардиты.** Изменения свертываемости крови и фибринолиза при ревматических миокардитах, которые в значительной части случаев сопровождаются активным ревматическим процессом, были рассмотрены ранее (см. «Ревматизм»).

Большую группу миокардитов в настоящее время составляют так называемые неревматические, чаще всего неспецифические инфекционно-аллергические миокардиты. Тромботические и геморрагические процессы при них встречаются относительно редко, в основном при тяжелых диффузных формах. Исключение составляет идиопатический миокардит типа Фидлера, который большинством клиницистов (П. Н. Юренев, Н. И. Семенович, 1972; А. Н. Сененко, 1973; А. А. Кедров, 1980; Ю. И. Новиков, 1983, 1988; Н. Р. Палеев с соавт., 1983, 1986, и др.) рассматривается как крайняя в клинико-морфологическом и иммунологическом плане разновидность инфекционно-аллергического миокардита. При этой форме миокардита тромбозоболочечные осложнения наблюдаются довольно часто, что послужило основанием для выделения его тромбозоболочечного варианта. При этих поражениях миокарда изменения свертываемости крови и фибринолиза существенно не отличаются от изменений при ревматизме: преобладают признаки гиперкоагуляции, главным образом за счет снижения физиологических антикоагулянтов крови и угнетения фибринолиза вследствие повышенного содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. В части случаев, как и при ревматизме, снижена прокагулянтная активность крови, может быть повышено содержание гепарина и фибринолиз (В. А. Калаев, 1963; А. И. Грицюк, 1966, 1973, 1975).

При поражениях миокарда, сопровождающихся внутрисердечным тромбозом, наблюдается высокое содержание продуктов деградации фибриногена-фибрина (Г. Н. Дранник с соавт., 1987). Значительные изменения при инфекционно-аллергическом миокар-

дите претерпевают также показатели функционального состояния тромбоцитов (О. В. Епимахова, А. В. Сумароков, 1983). У таких больных регистрируется повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, т. е. увеличение их функциональной активности. В то же время следует отметить замедление скорости образования агрегатов, что может быть связано с наличием у больных циркулирующих иммунных комплексов, изменяющих свойства тромбоцитарной мембраны, а также с образованием крупных агрегатов. Изменения же тромбоэластограммы указывают на снижение функции тромбоцитов. Подобные изменения авторы расценивают как отражение скрытой, доклинической стадии гипофункции тромбоцитов, которая в дальнейшем приводит к их «опустошению» и развитию тромбоцитопатии с повышенной утилизацией пластинок в кровяном русле. С этим явлением авторы связывают тенденцию к уменьшению числа тромбоцитов, хотя не исключают и повышенный расход тромбоцитов в результате повреждения эндотелия сосудов микроциркуляторного русла.

Гиперфункция тромбоцитов сочетается с гиперкоагуляционными сдвигами плазменного звена гемостаза (повышение содержания фибриногена, изменения тромбоэластограммы).

На наш взгляд, приведенные выше изменения показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза свидетельствуют прежде всего о развитии у больных ТГС, или синдрома ДВС I, частично II стадии без явных клинических проявлений тромбозов и геморрагий.

При изучении ферментного спектра тромбоцитов у больных неспецифическим миокардитом (Е. Ф. Хортицкая с соавт., 1982) обнаружено нарушение их метаболизма, которое проявлялось увеличением активности лактатдегидрогеназы и кислой фосфатазы, повышением индекса адгезивности, замедлением скорости образования агрегатов и снижением степени их распада, повышением уровня тромбоцитарного фактора 4. Морфологические (в том числе электронно-микроскопические) изменения состояния тромбоцитов характеризовались увеличением их объема, количества макро- и микроформ, тромбоцитов с измененной электронной плотностью матрикса, вакуолизированных форм; увеличением количества и объема альфа-гранул, митохондрий на срезе тромбоцитов. Приведенные изменения не противоречат заключению о развитии у больных начальных стадий ТГС или ДВС-синдрома.

**Кардиомиопатии.** Наиболее часто в последние годы в терапевтической и кардиологической клинике встречается дилатационная кардиомиопатия — заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся дилатацией полостей сердца с развитием в большинстве случаев застойной сердечной недостаточности. Такие больные подвержены тромботическим осложнениям, существенно отягощающим течение и прогноз. Так, по нашим данным

(Е. Н. Амосова, 1988, 1991), тромбозэмболические эпизоды отмечались у 73 из 224 больных (33 %), причем у 9 % носили рецидивирующий характер. При актуарном анализе их частота достигала 10 на 100 человеко-лет наблюдения. В 11 % летальных случаев дилатационной кардиомиопатии тромбозэмболии явились причиной смерти. Источником тромбозэмболов чаще всего являются пристеночные тромбы в расширенных полостях сердца, которые обнаруживались в 60 % наших аутопсийных наблюдений (Е. Н. Амосова с соавт., 1986).

Как показали результаты проведенных нами исследований (Е. Н. Амосова с соавт., 1989), дилатационной кардиомиопатии свойственны разнонаправленные изменения свертывающей активности плазмы крови. Признаки гиперкоагуляционных сдвигов в ней были связаны с повышением общей свертывающей, фибриногеноподобной и антигепариновой активности. При этом содержание фибриногена было повышено на 9 %, фибрин-мономера, по данным бета-нафтолового теста, — на 73 %, по данным этанолового, — в 2,3 раза. Уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина возрастал в 2,2 раза. Отмеченные изменения отражают увеличение коагуляционного потенциала плазмы у таких больных и сочетаются с гипокоагуляционными сдвигами: снижением тромбопластиновой и протромбиновой активности, повышением антитромбиново-ингибиторной активности и уровня антиромбина III.

При изучении тромбоцитарного звена гемостаза отмечено уменьшение количества пластинок, снижение их агрегационной и дезагрегационной способности за счет угнетения степени и скорости агрегации и дезагрегации и увеличения времени агрегации при неизменной адгезивности.

В фибринолитической системе плазмы преобладали признаки повышения общей фибринолитической активности.

Отмеченные изменения системы гемостаза являются, по-видимому, проявлением различных, накладывающихся друг на друга стадий синдрома ДВС. Они могут способствовать возникновению тромбозэмболических осложнений и обуславливают целесообразность включения в комплексное лечение таких больных антикоагулянтной терапии.

О. В. Епимахова и А. В. Сумароков (1983) обнаружили достоверное повышение адгезивности тромбоцитов, некоторое снижение максимальной агрегации при стимуляции АДФ<sup>10-3</sup> и адреналином, отсутствие двухволновых кривых и дезагрегации при стимуляции малыми дозами АДФ. В прокоагулянтном звене по данным тромбоэластографии регистрировали повышенное содержание фибриногена, структурную и хронометрическую гиперкоагуляцию. Авторы высказали предположение, что поражение миокарда, по-видимому, «запускает» внутрисосудистое свертывание крови либо вследствие снижения сократительной функции сердца, либо через воздействие

на гемостаз продуктов липолиза и распада клеток. В свою очередь изменение тромбоцитарного звена системы гемостаза усугубляет течение застойной недостаточности кровообращения.

#### НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ДИСТОНИЯ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

**Нейроциркуляторная дистония** — синдром функциональных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, обусловленный неадекватностью ее регуляции. Нейроциркуляторная дистония может быть самостоятельной нозологической формой или сопутствовать органической патологии систем регуляции кровообращения как симптомокомплекс.

Различают нейроциркуляторную дистонию кардиального, гипертензивного и гипотензивного типов. Существует мнение, что нейроциркуляторная дистония гипертензивного типа часто предшествует гипертонической болезни, т. е. является предгипертоническим состоянием, однако в большинстве случаев этого не происходит (Е. Е. Гогин с соавт., 1981).

При нейроциркуляторной дистонии гипотензивного типа, по данным регистрации тромбоэластограммы, электрокоагулограммы, содержания в плазме крови фибринстабилизирующего фактора, фибриногена и фибринолитической активности, наблюдается умеренное увеличение коагулирующих свойств крови, сочетающееся с повышением активности противосвертывающей системы крови. Физическая нагрузка приводит к активации свертывающей системы крови и повышению фибринолиза. Большая гиперкоагуляционная направленность изменений гемостаза наблюдалась при гипотонических кризах, лабильном течении гипотензии (Г. А. Почечуева с соавт., 1980).

При нейроциркуляторной дистонии гипертензивного типа авторами обнаружена небольшая исходная гиперкоагуляция крови, которая сменялась нормализацией показателей при пробе с физической нагрузкой.

В наших исследованиях (А. И. Грицюк с соавт., 1980) при последней форме нейроциркуляторной дистонии отмечались как гипо-, так и гиперкоагуляционные сдвиги, что, по-видимому, свидетельствовало о неадекватности регуляции не только сердечно-сосудистой системы, но и системы гемостаза.

При изучении характера изменений системы гемостаза у больных гипертонической болезнью следует иметь в виду, что это заболевание, по общему признанию, способствует раннему развитию атеросклероза и его прогрессированию. Лишь в I, досклеротической, стадии гипертонической болезни отсутствует влияние атеросклеротического процесса, во II и III стадиях, несомненно, атеросклероз является основным фактором, обуславливающим измене-

ния гемокоагуляционного и фибринолитического потенциала крови, зависящие от стадии заболевания и наличия осложнений.

Гипертоническая болезнь часто осложняется инфарктом миокарда, основным патогенетическим фактором которого является коронаротромбоз, стенокардией, сопровождающейся микросвертыванием крови в системе венечных артерий сердца, тромботическими процессами различной локализации, особенно в системе мозговых сосудов, с развитием ишемического инсульта. Наряду с этим наблюдаются геморрагические инсульты. Все это и привлекло внимание исследователей к изучению системы гемостаза при этом заболевании.

**Гипертоническая болезнь** в I стадии, когда еще нет выраженных атеросклеротических изменений сосудов и повышение артериального давления носит преходящий характер, сопровождается усилением в ряде случаев антисвертывающих свойств крови (увеличение содержания физиологических антикоагулянтов, активации фибринолиза), что расценивается как адекватная компенсаторная реакция системы гемокоагуляции, направленная на предотвращение возникновения тромботических осложнений (А. А. Айзенберг с соавт., 1966; Э. Ш. Халфен, С. А. Егоров, 1966, 1968; Р. М. Большакова, 1966, 1968, 1969; Н. С. Атаманчук, 1967; А. И. Грицюк, 1968, 1970, 1972; Е. В. Андрущенко, 1969, 1970, 1973; Т. К. Шефтелевич, 1973; И. Ф. Фатхуллаев, Л. А. Агапова, 1974).

Повышение фибринолиза сопровождается уменьшением содержания в крови плазминогена и проактиваторов плазминогена, протекает на фоне повышения агрегационной активности тромбоцитов (А. Н. Карцев, 1986).

В. И. Коломиец с соавторами (1989) изучали взаимоотношения изменений АДФ-агрегации тромбоцитов и показателей простаглицин-тромбоксановой системы у больных молодого возраста на ранних стадиях артериальной гипертензии: при пограничной гипертензии, когда артериальное давление находится в пределах 18,7/12 — 21,2/12 кПа (140/90—159/94 мм рт. ст.), и гипертонической болезни I стадии, когда артериальное давление периодически повышается более 21,3/12,7 кПа (160/95 мм рт. ст.).

В результате исследований установлено, что у больных молодого возраста с начальными стадиями артериальной гипертензии система простаглицидов (простаглицидинов) находится в активированном состоянии, соотношение прессорных и депрессорных фракций простаглицидинов сохранено в физиологических пределах. У больных гипертонической болезнью I стадии значительное повышение содержания простаглицидинов  $F_{2\alpha}$  и тромбоксана  $A_2$  определяет дисбаланс системы в сторону относительного преобладания прессорных компонентов, тромбоцитарное звено гемостаза характеризуется повышением агрегационной активности пластинок, опосредованным

дисбалансом простаглицин-тромбоксановой системы в сторону тромбоксана  $A_2$ .

Об изменении простаглицин-тромбоксанового баланса с преобладанием тромбоксана  $A_2$  и других сосудосуживающих субстанций у больных гипертонической болезнью не только начальных стадий сообщает также Х. М. Марков (1980, 1987, 1989).

Повышение агрегационной активности тромбоцитов уже на ранних стадиях гипертонической болезни отмечали также В. А. Лапотников и А. Н. Карцев (1981).

По мере прогрессирования заболевания проявляются и нарастают признаки гиперкоагуляции крови, главным образом за счет снижения гепариновой и антитромбиновой активности и угнетения фибринолиза в связи с увеличением содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. Одновременно с этим нередко нарушается быстрая активация плазминогена, прежде всего за счет повышенного содержания быстрых антиплазминов (А. И. Грицюк, 1968, 1972, 1974, 1975), может уменьшаться содержание плазминогена и его активаторов (Н. Л. Асланян, 1972; А. Н. Карцев, 1986), снижается функциональная проба на активацию фибринолиза (В. И. Щигельский, 1975; А. И. Грицюк с соавт., 1975, 1976), повышается агрегационная активность тромбоцитов (В. М. Панченко, В. Е. Пасторова, 1971), нарастают признаки предтромботического состояния. Можно обнаружить также повышение неферментативного фибринолиза (В. М. Панченко с соавт., 1973). Одновременно с повышением гиперкоагуляционного потенциала плазмы усугубляются тромбофилические свойства эритроцитов (А. Ф. Мельников, 1975).

Усиление адгезивной активности тромбоцитов к стеклу и агрегационной активности эритроцитов на фоне повышенного содержания фибриногена, угнетения фибринолиза и увеличенной вязкости крови во II и III стадиях гипертонической болезни было выявлено также Л. М. Хараш (1989).

По мере прогрессирования гипертонической болезни, наряду с гиперкоагулятивными сдвигами показателей общей свертывающей активности плазмы, снижается уровень антитромбина III (особенно во II стадии заболевания), появляются фибрин-мономерные комплексы, повышается антигепариновая активность эритроцитов (В. П. Мищенко с соавт., 1987).

При возникновении гипертонических кризов в ранних стадиях гипертонической болезни (в основном гиперкинетического типа) наблюдаются признаки значительной активации антисвертывающих механизмов крови (прежде всего фибринолиза), при гипертонических кризах в поздних стадиях гипертонической болезни (гипокинетический и эукинетический типы) — нарастающие признаки тромбофилии в виде гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза

(А. И. Грицюк, 1968, 1970, 1974; Е. В. Андрущенко, 1969, 1972; Г. И. Розгон, В. Н. Паляница, 1970, и др.).

Возникновение гипертонических кризов в начальных стадиях гипертонической болезни связывают с появлением в циркулирующей крови большого количества адреналина и норадреналина, которые, как будет показано дальше, одновременно повышают свертывающий и фибринолитический потенциал крови. Кризы при гипертонической болезни в поздних стадиях возникают на фоне атеросклеротического процесса и протекают со значительными расстройствами кровообращения в центральной нервной системе.

При сравнении результатов изучения системы гемостаза у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста по десятилетиям жизни (60—69, 70—79, 80—89 лет) отмечены наиболее существенные изменения в 7-м десятилетии. В последующих десятилетиях (8-м и 9-м) по мере увеличения возраста больных выраженность их уменьшается (О. В. Коркушко, А. Н. Коваленко, 1988). Этот факт авторы объясняют тем, что до глубокой старости доживают лишь больные с наиболее благоприятным течением гипертонической болезни. Сравнительное изучение сдвигов в системе гемостаза у здоровых и больных гипертонической болезнью пожилого возраста в ответ на введение адреналина свидетельствовали, во-первых, о гиперреакции коагуляционного звена системы; во-вторых, о крайне торпидном характере восстановления; в-третьих, об угнетении функциональной активности ее противосвертывающих механизмов в условиях стрессовых влияний.

На гиперреактивность системы свертывания крови больных гипертонической болезнью указывали также результаты аналогичных исследований, в которых чаще использовали меньшую дозу адреналина. При отсутствии существенных сдвигов гемокоагуляции у здоровых лиц пожилого возраста в ответ на введение адреналина у больных гипертонической болезнью того же возраста наблюдается отчетливый гиперкоагуляционный эффект, правда, менее выраженный, чем на введение большей дозы адреналина.

Авторы (О. В. Коркушко, А. Н. Коваленко, 1988) изучали также влияние на свертываемость крови и фибринолиза физической нагрузки малой интенсивности и продолжительности (работа на велоэргометре в течение 5 мин при заданной мощности работы 250 кгм/мин). При отсутствии изменений у здоровых пожилых людей и у больных гипертонической болезнью того же возраста нагрузка приводила к снижению антикоагулянтной активности крови (снижение содержания гепарина, повышение толерантности плазмы к гепарину), увеличению концентрации фибриногена. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у обследованных больных с увеличением возраста не только повышается чувствительность системы гемостаза к стрессу, но также формируется неадекватная ее реакция на физиологическую (физическую) нагрузку.

Проведенное нами детальное изучение эритроцитарного звена системы гемостаза у больных гипертонической болезнью от ее начальных (пограничных) форм до выраженных стадий позволило выявить следующие изменения (А. И. Грицюк с соавт., 1980; Абдель Келим, 1982).

У больных нейроциркуляторной дистонией гипертонического типа изменения свертывающей активности плазмы носили разнонаправленный характер: признаки гиперкоагуляции чередовались с признаками гипокоагуляции, которые нередко регистрировались по одним и тем же показателям (потребление протромбина, фибринстабилизирующий фактор, антитромбины и гепарин). Гипокоагуляционные сдвиги в плазме были связаны с уменьшением прокоагулянтной (тромбопластической и фибринстабилизирующей) и повышением антикоагулянтной (антитромбиновой, в том числе гепариновой) активности; гиперкоагуляционные сдвиги — с увеличением в плазме таких прокоагулянтов, как тромбопластин, факторы протромбинового комплекса, в том числе АС-глобулин, фибриноген, фибрин-мономерные комплексы, фибринстабилизирующий фактор, и с уменьшением таких антикоагулянтов, как антитромбины, в том числе гепарин.

Эритроциты у таких больных обладали свертывающим потенциалом за счет наличия тромбопластической активности, факторов протромбинового комплекса, в том числе АС-глобулина, фибриногеноподобной активности, фибринстабилизирующего фактора, тромбоноподобной и антигепариновой активности. В одних случаях коагуляционная активность регистрировалась более высокой, в других — более низкой по сравнению с нормой. В обоих случаях она в основном была направлена на коррекцию выявляемых изменений в плазме (выравнивание гиперкоагуляции и гипокоагуляции) и не приводила к усилению признаков гиперкоагуляции в суммарном плазменно-эритроцитарном коагуляционном потенциале.

Приведенным изменениям свертываемости в плазме, особенно в случаях превалирования признаков гиперкоагуляции вследствие сохранения в ней гемостатического баланса, сопутствовала тенденция к повышению общей фибринолитической активности за счет увеличения содержания в плазме активаторов плазминогена. При этом, однако, правда, в меньшей по сравнению с нормой степени сохранялось ингибиторное влияние эритроцитов на фибринолиз за счет уменьшения тех же активаторов плазминогена и сохранения в части случаев повышенного содержания антиплазминов.

Разнонаправленные изменения показателей свертываемости плазмы и в ответ на них неравнозначные сдвиги коагуляционного потенциала эритроцитов, очевидно, отражают лабильность общего состояния больных и неуравновешенность при нейроциркуляторной дистонии нервных процессов, незавершенность формирования па-

гомоэостатического процесса, пока еще носящего функциональный характер, с лабильными изменениями органов и систем организма.

Приведенные выше изменения эритроцитарного звена гемокоагуляции и фибринолиза у больных нейроциркуляторной дистонией гипертонического типа могут быть расценены как компенсаторно-приспособительные, направленные на коррекцию гемокоагуляционного гомеостаза вообще и суммарного плазменно-эритроцитарного гемостатического баланса в частности.

Во всех трех стадиях гипертонической болезни в плазме наблюдались два типа изменений — в сторону гипокоагуляции и гиперкоагуляции. Фибринолитическая активность нередко была угнетена. Одновременно с этим регистрировалась свертывающая активность эритроцитов, которая по частоте и выраженности была ниже нормальных величин.

При гипертонической болезни I стадии у одних больных имели место гипокоагуляционные сдвиги в плазме, четко регистрируемые показателями тромбозластограммы за счет уменьшения тромбопластической, протромбиновой и фибринстабилизирующей и увеличения антитромбиновой и гепариновой активности. У других больных были больше выражены гиперкоагуляционные сдвиги, четко регистрируемые показателями коагулограммы, за счет повышения тромбопластической, протромбиновой и АС-глобулиновой активности, увеличения содержания фибриногена, фибрин-мономерных комплексов снижения содержания антитромбинов и гепарина. По данным тромбозластограммы преобладали признаки гипокоагуляции, по данным коагулограммы — признаки гиперкоагуляции, т. е. были выражены и те, и другие. В плазме таких больных нередко регистрировались признаки угнетения фибринолиза в виде увеличения содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. Эритроциты, обладая свертывающей активностью, хотя и в меньшей по сравнению с нормой степени, изменили суммарный плазменно-эритроцитарный коагуляционный потенциал в сторону усиления гиперкоагуляционных сдвигов. Эти изменения были выражены все же незначительно, так как достоверно регистрировались только по частоте и не всегда подтверждались среднеарифметическими данными.

Сохраняющаяся у части больных свертывающая способность эритроцитов была связана с наличием тромбопластической, АС-глобулиновой, фибриногеноподобной и антигепариновой активности. Одновременно с этим в части случаев тромбопластическая активность была резко снижена, а фибринстабилизирующая активность эритроцитов вообще отсутствовала. Фибринолитическая активность эритроцитов по сравнению с нормой была повышена, так как эритроциты утрачивали способность угнетать фибринолиз за счет уменьшения содержания в них ингибиторов активации плазминоге-

на (адсорбция этих ингибиторов эритроцитами или появление нейтрализующих факторов).

Гипокоагуляционные изменения в плазме, снижение свертывающей и исчезновение ингибирующей фибринолиз активности эритроцитов у больных гипертонической болезнью I стадии могут быть расценены как компенсаторно-приспособительная реакция на гиперкоагуляционные сдвиги. Все же в части случаев при наличии признаков гиперкоагуляции в плазме и сохранении свертывающей активности эритроцитов суммарный плазменно-эритроцитарный свертывающий потенциал усиливался и имеющиеся признаки тромбофилии могли в определенной степени усугубляться.

При гипертонической болезни II стадии гипокоагуляционные сдвиги в плазме ослабевали, а гиперкоагуляционные нарастади (за счет изменения тех же компонентов свертывающей системы крови, что и в I стадии заболевания), сохранялись те же признаки угнетения фибринолиза (увеличение содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов). Свертывающий потенциал эритроцитов, хотя и регистрировался сниженным по сравнению с нормой, более существенно (чаще и в большей степени) по сравнению с таковым в предыдущей группе больных усиливал признаки гиперкоагуляции в плазме.

В отличие от показателя в предыдущей группе больных и нормы в этой группе была резко повышена антигепариновая активность эритроцитов. Это еще больше усугубляло гиперкоагуляционные сдвиги, способствуя формированию более высоких степеней тромбофилии. К изменениям эритроцитов компенсаторно-приспособительного характера могут быть отнесены признаки снижения свертывающей активности вследствие некоторого уменьшения фибринстабилизирующей и тромбиноподобной активности, а также отсутствие ингибирующего влияния на фибринолиз, однако выражены они были по сравнению с таковыми в предыдущей группе больных в значительно меньшей степени.

Признаки повышения свертываемости и угнетения фибринолиза в плазме с усилением их еще в большей степени под влиянием эритроцитов у больных гипертонической болезнью II стадии сопровождались значительным повышением агрегационной активности эритроцитов (увеличение скорости и глубины агрегации).

Таким образом, в этой группе больных со стороны свертывающей и фибринолитической активности плазмы и эритроцитов наблюдались значительные изменения, способствующие внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию, что подтверждается частым возникновением у них тромботических осложнений.

При гипертонической болезни III стадии наблюдались в основном такие же изменения, как и во II стадии: при некоторых признаках гипокоагуляции в плазме преобладали признаки гиперкоагуляции. Не столько по степени, сколько по частоте, особенно по дан-

ним тромбозаографии, первые были более, а вторые менее выражены по сравнению с таковыми в предыдущей группе больных.

Фибринолитическая же активность плазмы в отличие от таковой у больных гипертонической болезнью II стадии была достоверно угнетена вследствие повышенного содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. Таким образом, наблюдались более выраженные признаки угнетения фибринолиза. Изменения свертывающей активности эритроцитов в основном соответствовали данным у больных предыдущей группы (сохранение ее на более низких по сравнению с нормой величинах), что в ряде случаев приводило к усилению признаков гиперкоагуляции со стороны суммарного плазменно-эритроцитарного коагуляционного потенциала.

Однако по некоторым признакам (уменьшение фибриногенподобной, тромбиноподобной и антигепариновой активности) у больных гипертонической болезнью III стадии свертывающая активность эритроцитов была на более низком уровне. Как и у больных гипертонической болезнью II стадии, эритроциты у больных этой группы утрачивали способность ингибировать фибринолиз. Благодаря некоторому усилению у этих больных гипокоагуляционных и ослаблению гиперкоагуляционных сдвигов в плазме, более значительное уменьшение свертывающей и исчезновение ингибирующей фибринолиз активности в эритроцитах имело большое компенсаторно-приспособительное значение по сравнению с таковыми у больных гипертонической болезнью II стадии.

Таким образом, изменения свертывающих и фибринолитических свойств эритроцитов в наибольшей степени способствовали усилению явлений тромбофилии в суммарном плазменно-эритроцитарном коагуляционном потенциале у больных гипертонической болезнью II стадии. В меньшей степени они были выражены в III стадии и в наименьшей — в I стадии гипертонической болезни. Таким образом, компенсаторно-приспособительные реакции эритроцитов в выравнивании суммарного плазменно-эритроцитарного коагуляционного потенциала (а в более общем смысле — гемокоагуляционного гомеостаза) наиболее выражены у больных гипертонической болезнью I стадии, меньше — у больных гипертонической болезнью III стадии и еще меньше — у больных гипертонической болезнью II стадии.

Несколько парадоксально звучит вывод о том, что у больных гипертонической болезнью III стадии, когда наиболее часто наблюдаются тромботические осложнения, явления тромбофилии выражены в меньшей степени, чем во II стадии. Это, очевидно, связано с развитием в этой стадии гипертонической болезни дистрофических изменений различных органов, в том числе и ответственных за синтез факторов свертывающей и фибринолитической систем крови. Таким образом, правильнее говорить не об оживлении, или активации, компенсаторно-приспособительных реакций в III стадии

гипертонической болезни по сравнению со II, а об угасании их, снижении функционирования и выработки факторов, обеспечивающих нормальное течение процесса свертывания. Частое же возникновение тромботических осложнений у таких больных и их учащение можно объяснить сохранением определенных, способствующих тромбообразованию изменений плазменно-эритроцитарного гомеостаза на фоне более значительных изменений сосудистой стенки — одного из наиболее важных патогенетических факторов тромбообразования.

Рассматривая описанные изменения эритроцитарного звена гемокоагуляции с точки зрения наиболее выраженного их влияния на усиление гиперкоагуляционных сдвигов в плазме, простоты определения и возможности использования для диагностики предтромботического состояния, следует выделить определение агрегационной активности эритроцитов (увеличение скорости и глубины агрегации), а также такие показатели, как толерантность плазмы к гепарину и тромбиновый индекс (повышение под влиянием аутогемолизата эритроцитов, что свидетельствует о наличии в эритроцитах факторов, ускоряющих общий процесс свертывания крови, и тромбиноподобного фактора), гепарин (снижение под влиянием аутогемолизата эритроцитов, что свидетельствует о наличии в эритроцитах антигепаринового фактора), фибринолитическая активность плазмы (снижение под влиянием аутогемолизата эритроцитов).

Изменение эритроцитарного звена системы гемостаза при гипертонической болезни, как и при других заболеваниях, зависит от многих факторов: от содержания в эритроцитах эндогенных факторов, степени адсорбции на поверхности эритроцитов плазменных факторов (атмосферы эритроцитов), обмена эндогенных и экзогенных (плазменных) факторов. Последнее связано с состоянием эритроцитарной мембраны, которая, несомненно, претерпевает определенные изменения, обуславливающие описанные выше изменения показателей гемокоагуляции и фибринолиза эритроцитов.

Как было показано В. А. Люсовым и соавторами (1983, 1986), у больных гипертонической болезнью II—III стадии, наряду с повышением вязкости крови и гематокрита отмечается более прочная структура мембраны эритроцитов, что было подтверждено также вискозиметрической оценкой их деформируемости. Повышенная жесткость мембраны эритроцитов и нарушение ее проницаемости для одновалентных  $K^+$  и  $Na^+$  авторы относят к первичным изменениям, которые в какой-то степени являются причиной гипертонической болезни.



В главе II мы уже указывали наиболее частые причины внутрисосудистого свертывания и тромбообразования, среди которых в терапевтической клинике первостепенное значение имеют атеросклероз и этиологически тесно связанная с ним ишемическая болезнь сердца (ИБС). При атеросклерозе создаются благоприятные условия для возникновения тромботического процесса в различных сосудистых бассейнах, но прежде всего в системе венечных артерий сердца. Вот почему наибольшее количество исследований гемостаза посвящено коронарному атеросклерозу с различными формами ИБС — стенокардией и острым инфарктом миокарда.

Атеросклероз — распространенное хроническое заболевание, характеризующееся специфическим поражением артерий эластического и мышечного типа в виде очагового распространения в их стенках соединительной ткани в сочетании с липидной инфильтрацией внутренней оболочки, что приводит к органным или (и) общим расстройствам кровообращения. В зависимости от степени атеросклероза и его локализации в сосудистой системе формируются определенные клинические проявления, часть из которых выделяется в отдельные синдромы и даже нозологические формы (например, ИБС).

В развитии атеросклероза играют роль следующие основные факторы: гиперлиппротеидемия, в основном II и IV типов, нарушение баланса атерогенных и противотерогенных липидов с преобладанием первых; 2) артериальная гипертензия; 3) гормональные факторы (гормоны щитовидной железы, надпочечников, половые гормоны); 4) социальные факторы (урбанизация населения и нарастание связанных с этим стрессовых и конфликтных ситуаций); 5) ожирение и малая физическая активность; 6) национальные и этнические факторы; 7) генетические факторы; 8) нарушение равновесия свертывающих и противосвертывающих систем крови, так как фибриноген и фибрин являются постоянными компонентами атеросклеротических бляшек (А. М. Вихерт с соавт., 1975).

В главе II мы рассматривали роль тромбоцитов в возникновении начальных проявлений атеросклеротического процесса. В дополнение к сказанному следует отметить, что в этом процессе имеют значение метаболические и функциональные изменения клеток интимального и медиального слоев артериальной стенки, а также молекулярные и клеточные механизмы взаимодействия тромбоцитов с элементами сосудистой стенки при повышенной агрегационной активности пластинок (А. Н. Климов, 1981; Е. И. Чазов, В. И. Смирнов, 1983; D. Steinberg, 1983; S. Neptinstall, I. R. A. Mitchel, 1984, и др.).

Сомненно, при этом играет роль также обнаруженное В. П. Балудой с соавторами (1982) снижение антиагрегационных свойств сосудистой стенки, которые участвуют в нарушении гемостатических механизмов крови.

При экспериментальном атеросклерозе, вызванном различными путями (атерогенная диета, безантиоксидантная диета и др.), выявлены признаки гиперкоагуляции крови (увеличение содержания фибриногена, VIII и фибринстабилизирующего факторов на фоне повышения толерантности плазмы к гепарину) в сочетании с депрессией противосвертывающей системы, связанной с резким угнетением фибринолиза (Б. А. Кудряшов, 1975; Т. М. Калишевская, 1982). Одновременно с этим В. П. Мищенко с соавторами (1981) наблюдали повышение коагуляционных свойств эритроцитов.

Л. В. Николаева (1967) показала, что повторные стрессовые состояния, вызываемые у здоровых животных, приводят к депрессии функции противосвертывающей системы, тогда как однократный стресс сопровождался активацией фибринолиза. В случае провокации тромбогенеза у животных с повторными стрессами возникало внутрисосудистое свертывание крови. У животных же с атеросклерозом уже первый стресс вызывал депрессию противосвертывающей системы, которая усугублялась при повторных стрессах.

В условиях эмоционального стресса (публичные выступления) у человека S. P. Levine с соавторами (1985) выявили достоверное увеличение белков, секретируемых тромбоцитами (тромбоцитарный фактор 4 и тромбоглобулин), концентрации адреналина и нор-адреналина. Одновременно с этим наблюдалось увеличение тромбоцитарной активности и тромбоцитарной секреции.

I. I. Mehta с соавторами (1988) оценивали спонтанный и индуцированный арахидонатом синтез простаглицлина и тромбоксана A<sub>2</sub> в сегментах аорты здоровых и пораженных экспериментальным атеросклерозом. В атеросклеротических сегментах аорты по сравнению с нормальными было повышено образование как простаглицлина, так и тромбоксана A<sub>2</sub>.

Х. М. Марков (1989), на основании данных об изменении простаглицлин-тромбоксанового баланса у больных атеросклерозом, указывает следующее. Способность пораженных атеросклерозом сосудов (в том числе венечных артерий) синтезировать простаглицлин резко снижена по сравнению с нормальными сосудами, особенно в области атеросклеротических бляшек, что отмечали также А. Dembinska-Kiec с соавторами (1977), Н. Sinzinger (1980). Это может быть результатом повышения при атеросклерозе продуктов перекисного окисления липидов и содержания липопротеидов низкой плотности, обладающих свойством резко тормозить активность простаглицлинсинтетазы (в отличие от липопротеидов высокой плотности, активирующих этот фермент и подавляющих синтез тромбоксана A<sub>2</sub>). Изменению соотношения простаглицлин /тромбоксан A<sub>2</sub> при

А<sub>2</sub> тромбоцитами и самой сосудистой стенкой в результате снижения липопротеидов высокой плотности, увеличения продуктов перекисного окисления липидов (в том числе в тромбоцитах и сосудистой стенке), адгезии тромбоцитов к поврежденной стенке сосудов с последующей активацией их при контакте с коллагеном и под влиянием других проагрегантных факторов. Одновременно с повышением агрегационных свойств тромбоцитов уменьшается их чувствительность к антиагрегационному действию простациклина. Иными словами, создаются все условия для тромбообразования.

У больных атеросклерозом различной локализации, особенно при наличии гиперлипидемии II и IV типов, обнаружены выраженные изменения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза (В. А. Дудаев, 1977; А. А. Мелешенко, 1978; А. В. Покровский с соавт., 1979; Э. Ш. Халфен с соавт., 1984, и др.).

В. А. Лапотников и С. И. Моисеев (1988) сопоставили изменения микроциркуляторного гемостаза и реологии крови у больных периферическим и коронарным атеросклерозом. При этом в обоих случаях выявлена гиперкоагуляция крови с активацией противосвертывающей системы. Однако следует отметить, что при периферическом атеросклерозе наблюдалась тенденция к истощению противосвертывающей системы, о чем свидетельствовало укорочение тромбинового времени. На выраженную гиперкоагуляцию указывало и увеличение у больных атеросклерозом растворимых фибрин-мономерных комплексов, определяемых протамин-сульфатным тестом. Отмеченные также увеличение уровня циркулирующих тромбоцитарных агрегатов, снижение адгезивности пластинок и уменьшение числа циркулирующих тромбоцитов были связаны, по-видимому, с внутрисосудистой активацией и потреблением наиболее активных пластинок (Э. Ш. Халфен с соавт., 1976). Тромбопластическая и антигепариновая активность тромбоцитов, их прирост в ответ на адреналиновую нагрузку не претерпевали существенных изменений. Авторы высказывают предположение, что в условиях циркуляции тромбоцитов их агрегация может протекать без выраженных изменений реакции освобождения. Уровень циркулирующих тромбоцитарных микроагрегатов был достоверно выше у больных периферическим атеросклерозом по сравнению с таковым у больных коронарным.

Одновременно с описанными изменениями коагулограммы наблюдались нарушения эритроцитарного звена гемостаза, которые способствовали гиперкоагуляционным сдвигам: увеличение осмотического гемодиализа и антигепариновой активности. О значительном повреждении эндотелия свидетельствовало увеличение уровня фактора Виллебранда. Выраженность изменений показателей гемореологии и гемостаза у больных периферическим атеросклерозом по

сравнению с таковыми у больных коронарным, по-видимому, связана с большей распространенностью и глубиной атеросклеротического поражения сосудов у этой категории больных.

Проведенные нами (А. И. Грицюк, 1974, 1979, 1981, 1984; А. И. Грицюк с соавт., 1975, 1976; М. Б. Мамедов, 1977) исследования системы гемостаза при атеросклерозе различной локализации (аорты, мезентериальных артерий, венозных артерий, атеросклеротический атеросклероз), по данным ТЭГ, коагулограммы и показателям фибринолиза, выявили однонаправленные гиперкоагуляционные изменения: за счет повышения адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов, увеличения уровня фибриногена, фибрин-стабилизирующего фактора, появления в кровотоке фибрин-мономерных комплексов, снижения антикоагулянтной активности (анти-тромбинов, гепарина) и угнетения фибринолиза вследствие повышенного содержания ингибиторов активации плазминогена и в большей степени антиплазминов.

Интересно отметить, что у больных атеросклерозом в большинстве (70—90 %) случаев не отмечалось изменений содержания плазминогена и быстрой его активации.

А. Н. Коваленко (1982), О. В. Коркушко и А. Н. Коваленко (1983, 1988) провели тромбоэластографические исследования у пожилых людей с различной локализацией атеросклероза (коронарный, церебральный атеросклероз и облитерирующий атеросклероз магистральных сосудов нижних конечностей).

У больных атеросклерозом всех трех групп, в отличие от здоровых того же возраста, обнаружили признаки смешанной (хронометрической и структурной) гиперкоагуляции, выраженность которых, однако, была неодинаковой. В частности, самые низкие значения времени реакции (R) наблюдались при церебральном атеросклерозе, что свидетельствовало о наиболее значительном нарушении свертывания крови на ранних этапах — в период контактной фазы и тромбопластинообразования. Тромбодинамические свойства крови были наиболее выражены у больных коронарным атеросклерозом. У больных церебральным атеросклерозом обнаружена самая низкая скорость процессов ретракции и фибринолиза, в то время как у больных облитерирующим атеросклерозом магистральных сосудов нижних конечностей выявлено значительное увеличение интенсивности этих процессов.

На основании представленных данных авторы делают вывод о том, что каждая из рассмотренных клинических форм атеросклероза отличается некоторой специфичностью патологических особенностей гемостаза.

Э. Я. Журавская (1979) исследовала фибринолитическую активность лейкоцитов у 54 больных атеросклерозом мужчин в возрасте 38—70 лет. У 47 больных были клинические проявления ИБС, у 7 — атеросклероз сосудов нижних конечностей. При этом оказалось,

то лейкоциты больных атеросклерозом содержат те же компоненты фибринолитической системы, что и лейкоциты здоровых людей: проактиватор и активатор плазминогена, плазминоген и плазмин, однако содержание этих компонентов в лейкоцитах у больных меньше, чем у здоровых. Суммарная фибринолитическая активность лейкоцитов у больных была ниже аналогичного показателя у здоровых. Наиболее четко эти данные регистрировались у больных ИБС.

Возраст, наличие или отсутствие гиперлипидемии существенного влияния на фибринолитическую активность лейкоцитов не оказывали. Все же более существенное снижение фибринолитических свойств лейкоцитов наблюдалось при атерогенном (II A) типе гиперлипидемии.

Таким образом, при различной локализации атеросклероза выявляются характерные и в основном сходные нарушения, хотя имеются и небольшие отличия. Особое внимание исследователей привлекало все же атеросклероз венечных артерий сердца, в результате которого развиваются стенокардия и острый инфаркт миокарда.

Стенокардия — симптомокомплекс, наиболее характерным проявлением которого является приступ боли, главным образом за грудиной, связанный с острой коронарной недостаточностью, возникающей при несоответствии коронарного кровотока запросам миокарда. Как правило, наблюдается при атеросклерозе и спазме венечных артерий сердца, как склерозированных (чаще), так и неизмененных (реже). Представляет собой самостоятельную форму ИБС или симптомокомплекс, возникающий при остром инфаркте миокарда, острых и хронических воспалительных процессах в венечных артериях сердца, сдавлении или ранении венечных артерий, резком понижении диастолического давления. Как самостоятельное заболевание стенокардия практически всегда связана с атеросклеротическим процессом в венечных артериях сердца, ограничивающим коронарный кровоток, особенно при физическом напряжении и спазме артерий. Ограничение кровотока в склерозированных артериях может усугубляться вследствие часто развивающегося необтурационного внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Различают стенокардию напряжения и спонтанную стенокардию. Стенокардия напряжения включает впервые возникшую (длительностью до 1 мес); стабильную стенокардию 4 функциональных классов (латентная, легкой, средней и тяжелой степени) и прогрессирующую стенокардию. Выделяют особую форму спонтанной стенокардии — вариантную стенокардию, или стенокардию Принцметала. Хотя в классификации отсутствует нестабильная стенокардия, этот термин встречается в научной литературе и нередко фигурирует в клиническом диагнозе. Нестабильная стенокардия включает впервые возникшую, прогрессирующую и вариантную стенокардию,

а также длительно не купирующиеся приступы стенокардии. Нестабильная стенокардия чаще, чем стабильная, может привести к развитию коронаротромбоза и инфаркта миокарда, так как при ней в редуциции коронарного кровообращения часто имеет значение развитие микросвертывания крови и микротромбообразования.

Изучению системы гемостаза у больных с различными вариантами хронической ИБС и собственно стенокардии посвящено большое число работ. Показатели системы свертывания крови и фибринолиза изучены Г. В. Андреенком с соавторами (1978), В. М. Панченко с соавторами (1979) в доклинической стадии ИБС у 350 мужчин в возрасте 23—40 лет в зависимости от наличия факторов риска: артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, гиподинамии, нервно-психического напряжения, отягощенной наследственности по инфаркту миокарда, сочетания двух и более факторов риска. Показатели гемостаза включали индексы тромбоэластографии, фибриноген, растворимый фибрин, частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, гепарин, время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы, активаторы плазминогена, антиплазмины, антиактиваторы, неферментативный фибринолиз, продукты деградации фибриногена и фибрина. У части больных при ЭКГ-обследовании в условиях физической нагрузки выявлены изменения ишемического типа.

У обследованных с более чем двумя факторами риска развития ИБС обнаружены повышение активности свертывающей системы крови (увеличение содержания фибриногена, растворимого фибрина, снижение уровня антитромбина III и укорочение частичного тромбопластинового времени) и компенсаторная активация фибринолиза, выражающаяся в повышении уровня активаторов плазминогена, продуктов его деградации и неферментативного фибринолиза.

П. Г. Кравчуном с соавторами (1984) изучены агрегация эритроцитов и проницаемость их мембран для воды с помощью ядерного магнитного резонанса у 187 мужчин в возрасте 40—59 лет с такими факторами риска ИБС, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, гиподинамия, курение. Результаты проведенных исследований показали, что у лиц с факторами риска ИБС наблюдаются изменения состояния микроциркуляции и гемостаза в виде повышения агрегации эритроцитов и снижения времени обмена воды через их мембрану. Эти изменения были выражены при наличии сахарного диабета, артериальной гипертензии и у курильщиков, особенно в случаях двух и более факторов риска ИБС.

Нами (А. И. Грицюк с соавт., 1983, 1985) изучена система гемостаза наряду с другими методами выявления факторов риска ИБС (исследования липидного состава крови, гемодинамики, микроциркуляции, толерантности к физической нагрузке по данным велоэр-

гометрии) у 860 инженерно-технических работников крупного производства. Большинство (82 %) обследованных были в возрасте до 50 лет.

Среди обследованных 73 служащим-мужчинам были проведены гемостазиологические исследования. Обследованные были разделены на две группы: первую (39 человек) составляли лица с двумя и более факторами риска ИБС, но без снижения толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии (отсутствие ИБС), вторую (34 человека) — лица с пониженной толерантностью к физической нагрузке (наличие ИБС). Среди факторов риска преобладали курение, подверженность стрессовым ситуациям, ограниченная физическая активность, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена.

Всем обследуемым произвели запись ТЭГ с расчетом 9 показателей и тромбоэластографического индекса тромбофилии, 12 показателей коагулограммы (время свертывания, время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, протромбиновый индекс, проакселерин, фибриноген, тромбиновый индекс, гепарин,  $\beta$ -нафтоловый тест, этаноловый тест, спонтанный фибринолиз, фибринолиз эуглобулиновой фракции плазмы) с расчетом коагуляционного индекса тромбофилии и 6 показателей тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, их адгезивная способность, время и степень агрегации АДФ, степень и скорость дезагрегации) с расчетом тромбоцитарного индекса тромбофилии. Определяли также суммарный индекс тромбофилии по всем 27 приведенным выше показателям.

При изучении показателей ТЭГ обнаружены признаки гиперкоагуляции в начальных фазах свертывания крови (R, K, t, s, T) и признаки гипокоагуляции в конечных фазах (MA и E), сочетание которых привело к незначительным изменениям лишь одного комплексного показателя (i) в сторону гиперкоагуляции без отклонений от нормы другого (ci). Особых различий между обеими группами больных не наблюдалось. Более четко эти изменения регистрировались по индексу тромбофилии, который в обеих группах был выше нормы без какой-либо разницы.

По данным коагулограммы картина в общем носила аналогичный характер, о чем свидетельствовали признаки гиперкоагуляции крови по времени свертывания, толерантности плазмы к гепарину, фибриногену, гепарину,  $\beta$ -нафтоловому тесту и угнетение эуглобулинового фибринолиза. Лишь по некоторым показателям были отличия. Так, во второй группе отмечали более низкое содержание гепарина, более значительное повышение  $\beta$ -нафтолового теста (в первой группе он был повышен) и спонтанного фибринолиза (в первой группе был снижен).

Как показали результаты определения интегрального комплексного показателя — коагуляционного индекса тромбофилии, гипер-

коагуляционные сдвиги были выражены у больных обеих групп, притом в большей степени все же во второй группе, т. е. при наличии явной хронической ИБС.

Показатели тромбоцитарного гемостаза свидетельствовали о повышении адгезивности тромбоцитов (более выраженном во второй группе) при снижении степени и скорости дезагрегации. В результате тромбоцитарный индекс тромбофилии был повышен в большей степени в первой группе больных, чем во второй.

При определении суммарного индекса тромбофилии, включающего все 27 показателей ТЭГ, коагулограммы и тромбоцитарного гемостаза, выявлено значительное его повышение, что свидетельствовало об увеличении свертывающих и снижении фибринолитических свойств крови. При этом различия у больных без явных признаков ИБС, но с факторами ее риска (первая группа) и у больных с ИБС, подтвержденной велоэргометрической пробой (вторая группа), не было.

Н. К. Фуркало с соавторами (1980, 1981) сопоставляли изменения показателей гемостаза у больных стабильной стенокардией II—III функциональных классов с данными коронарографии при отсутствии явного поражения венечных артерий и при различной степени их суммарного поражения — до 25 %, 25—50 % и более 50 %. Одновременно изучались показатели липидного обмена. При отсутствии признаков атеросклероза в результате ангиографического исследования у больных были обнаружены нарушения гемостаза в виде повышения контактной активности крови, снижения содержания гепарина, появления растворимого фибрина, угнетения фибринолиза. Отмечались нерезко выраженные изменения липидного обмена в виде снижения содержания холестерина,  $\alpha$ -липопротеидов и накопления холестерина в  $\beta$ -фракции липопротеидов при умеренном повышении уровня общего холестерина крови. У больных с коронарным атеросклерозом в основном выявляли те же изменения, но гиперкоагуляционные сдвиги были выражены в меньшей степени. При рассмотрении результатов, полученных в группах с суммарным поражением артерий сердца до 25 и 25—50 %, различий в изменении показателей гемостаза обнаружено не было, хотя нарушения липидного обмена и распространенность типов IIA, IIB и IV гиперлипопротеидемий нарастала. При суммарном поражении артерий сердца более 50 % и особенно более 75 % изменения показателей как липидного обмена, так и активности свертывания крови были наиболее значимыми.

По данным Е. М. Коцюмбаса (1986), N. Stancioiu с соавторами (1978), у больных хронической ИБС существуют обратные коррелятивные соотношения между показателями липидного обмена и агрегацией тромбоцитов. Так, чем выше уровень холестерина, триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов в плазме больных, тем короче время агрегации тромбоцитов. В наибольшей степени обратная корреля-

лидная связь обнаружена у больных с IIБ, III и IV типами гиперлипидемий, характеризующимися наиболее выраженной атерогенностью. В то же время F. Goubgan с соавторами (1986) отметили более высокую гиперреактивность при гиперлипидемии IIА типа по сравнению с IV типом.

В. А. Люсов с соавторами (1986, 1989) наряду с повышением агрегационной способности тромбоцитов и уменьшением степени дезагрегации у больных стабильной стенокардией обнаружили повышение содержания тромбосана В<sub>2</sub> (стабильного метаболита тромбосана А<sub>2</sub>) и снижение содержания 6-кето-простагландина F<sub>1α</sub> (стабильного метаболита простаглицлина). Одновременно с этим имело место увеличение холестерин-фосфолипидного соотношения в тромбоцитах, что приводило к нарушению физико-химических свойств их мембран. Нарушался также обмен кальция и жирных кислот в тромбоцитах, что, наряду с приведенными выше изменениями тромбосанпростаглицлинового баланса, является причиной увеличения агрегационной способности пластинок.

Активация тромбоцитов с явлениями их гиперагрегации, с увеличением концентрации тромбосана В<sub>2</sub> и β-тромбоглобулина в крови больных стенокардией наблюдается не только при обнаружении атеросклеротического поражения венечных артерий по данным ангиографии, но и при отсутствии таких изменений, особенно при вазоспастической стенокардии. Определяется повышенная АДФ и адриналин-агрегация тромбоцитов (М. D. Rubenstein с соавт., 1981; М. Rubenfire с соавт., 1986).

Все же при ангиографически измененных венечных артериях параллельно тяжести поражения и выраженности стенокардии агрегационная способность тромбоцитов прогрессивно нарастает (Л. В. Касаткина с соавт., 1978; А. К. Рао с соавт., 1984). А. К. Рао с соавторами одновременно с этим у больных с неизменными венечными артериями по сравнению с измененными обнаруживали повышенное содержание в крови антитромбина III. По показателям протромбинового времени, частичного тромбопластинного времени, уровня фибриногена, V, VIII факторов свертывания крови в разных группах больных отличий не обнаружено.

Исследование агрегационной активности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией напряжения II—III функциональных классов с использованием различных индукторов агрегации (АДФ, тромбина и серотонина) было проведено в нашей лаборатории Н. В. Сопиной (1987). При некотором увеличении количества тромбоцитов наблюдалось снижение АДФ-агрегации, уменьшение скорости агрегации и дезагрегации со всеми тремя индукторами. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении тромбоцитарного компонента гемостаза. Снижение способности тромбоцитов к агрегации и дезагрегации, по-видимому, является следствием внутрисосудистой активации пускового механизма свертывания

крови и повышения функциональных свойств тромбоцитов. По мнению З. С. Баркагана с соавторами (1973), снижение агрегационных свойств тромбоцитов у таких больных связано с тромбоцитопатией потребления вследствие пристеночной и внутрисосудистой агрегации при атеросклерозе и уменьшением количества функционально активных тромбоцитов. Возможно, это является следствием предшествующей обратимой агрегации, на что указывают И. Л. Лисовская с соавторами (1973). Выраженное потребление тромбоцитов при коронарном атеросклерозе отмечают также J. L. Ritchie и L. A. Harker (1977).

Тщательному исследованию в последние годы подвергается эритроцитарное звено системы гемостаза.

Повышение агрегационной активности эритроцитов у больных стенокардией было выявлено В. А. Люсовым с соавторами (1978), В. В. Прогонной и А. И. Романенко (1980). При этом обнаружено также значительное повышение фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и продуктов дегградации фибриногена-фибрина. С последними В. А. Люсов с соавторами связывают повышение агрегации эритроцитов.

В результате исследования нами (А. И. Грицюк с соавт., 1980; Н. В. Иванова, 1981) эритроцитарного звена системы гемостаза (гемолизированные эритроциты) у больных стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса атеросклеротического происхождения выявлены признаки гиперкоагуляции крови, обусловленные преимущественным усилением тромбино- и фибринообразования, повышенным содержанием отдельных прокоагулянтов (фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, фибринстабилизирующего фактора), и снижение уровня гепарина. Наряду с этим при достаточно высокой тромбопластической активности отмечались замедление скорости тромбопластинообразования и тенденция к повышению антитромбиновой активности. Фибринолитическая активность плазмы была угнетена вследствие высокого содержания антиплазминов, ингибиторов проактиваторов плазминогена и самого плазминогена.

Свертывающая активность эритроцитов у таких больных хотя и была несколько снижена по сравнению с нормой, но сохранялась на достаточно высоком уровне, что приводило к усилению тромбофилических изменений эритроцитарно-плазменного коагуляционного потенциала. При этом, как и в норме, регистрировалось наличие в эритроцитах тромбопластической активности (при замедленном тромбопластинообразовании), активности протромбинового комплекса и тромбиноподобного фактора, более высокой, чем в норме, фибриногеноподобной и антигепариновой и менее выраженной фибринстабилизирующей активности. По сравнению со здоровыми, у больных эритроциты утрачивают ингибирующее влияние на процессы фибринолиза, что, возможно, связано с повышением в них

уровня проактиваторов плазминогена и плазмина, уменьшением уровня ингибиторов проактиваторов плазминогена. Одновременно этим значительно увеличивались скорость и глубина АДФ- и фибриноген-агрегации эритроцитов.

У больных стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом наблюдались такие же изменения свертывающих и фибринолитических свойств плазмы и эритроцитов, в основном как и у больных предыдущей группы, хотя и имелись некоторые отличия.

В плазме таких больных регистрировались выраженные признаки гипокоагуляции за счет увеличения тромбино- и фибринообразования, повышения тромбопластической активности при одновременном замедлении тромбопластинообразования, увеличения содержания фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, фибринстабилизирующего фактора. Вместе с тем, общая свертывающая активность (показатели ТЭГ) в этой группе больных была повышена в большей степени по сравнению с таковой у больных ишемической ИБС с атеросклеротическим кардиосклерозом. Обнаруживалось также снижение тромбинового индекса (повышение антиромбиновой активности) и увеличение содержания в плазме гепарина, что может быть расценено как компенсаторная реакция на имеющиеся в плазме тромбофилические изменения. Общая фибринолитическая активность плазмы у больных оказывалась часто сниженной за счет увеличенного содержания ингибиторов проактиваторов и активаторов плазминогена, а также антиплазминов. Вместе с тем, у больных этой группы более отчетливо наблюдались признаки активации фибринолиза в виде более частого и значительного повышения в плазме содержания плазминогена и плазмина. В результате средние величины фибринолитической активности плазмы не отличались от нормы.

Активирующее влияние на свертываемость плазмы эритроцитов рассматриваемой группе больных существенно не отличалось от нормы, т. е. не наблюдалось такого снижения свертывающей активности эритроцитов, как у больных атеросклеротическим кардиосклерозом.

В отличие от больных стенокардией без постинфарктного кардиосклероза эритроциты у больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, оказывали, как и в норме, ингибирующее действие на фибринолиз. В определенной степени это было связано с наличием у части больных в эритроцитах антиплазминов, а также с уменьшением в них проактиваторов плазминогена.

А. Ф. Мельников и М. К. Фокеева (1977) у больных с хроническими формами ИБС изучали влияние лейкоцитов на время рекальцификации, время образования максимальной степени тромботеста, потребление протромбина, тромбиновое время обычной гепаринированной плазмы, фибринстабилизирующий фактор и фибринолитическую активность крови. У здоровых лейкоциты сокращали

время рекальцификации и время образования максимальной степени тромботеста, повышали потребление протромбина, оказывали антиромбиновое, антигепариновое и фибринстабилизирующее действие. У обследованных больных выявлено усиление общей коагулирующей активности лейкоцитов, повышение в них потребления протромбина (увеличение тромбопластической активности) и антиромбиновой активности. В части случаев антиромбиновая активность лейкоцитов снижалась на фоне повышения их антигепариновой активности. Во время обострения заболевания общая коагулирующая активность лейкоцитов по времени рекальцификации, тромботесту, тромбопластической активности снижалась, хотя во время приступа стенокардии на высоте болевого синдрома коагулирующая активность лейкоцитов была повышенной, фибриностабилизирующая и фибринолитическая активность не изменялась.

Хотя авторы и указывают, что снижение свертывающей активности лейкоцитов объясняется компенсаторно-приспособительной реакцией на гиперкоагуляционные сдвиги, однако эта реакция регистрировалась недостаточно четко. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с учетом степени поражения атеросклерозом венечных артерий сердца и других факторов.

Это тем более необходимо, что существуют разноречивые данные. Так, например, Э. Я. Журавская (1979) у больных атеросклерозом, особенно при развитии ИБС, обнаруживала снижение фибринолитической активности лейкоцитов и уменьшение в них содержания активаторов плазминогена и плазмина. Эти изменения были наиболее выраженными при гиперлипидемии IIА типа.

При развитии тромбоза пусковым механизмом патогенеза является поражение сосудистой стенки. Атеросклеротические измененная сосудистая стенка с нарушением свойств внутренних слоев (интимы, эндотелия) является благоприятной почвой для адгезии и агрегации тромбоцитов, активации процесса свертывания крови.

У больных стабильной стенокардией напряжения II—III функциональных классов обнаружено повышение содержания в плазме уровня фактора Виллебранда (В. Н. Орлов с соавт., 1988; М. Р. Сусицаг с соавт., 1980; А. Р. Hainess с соавт., 1983). В. Н. Орловым с соавторами установлена тесная положительная корреляционная связь между уровнем фактора Виллебранда в плазме, показателями адгезии и распластывания тромбоцитов. С. К. Моисеев с соавторами (1986) показали зависимость тяжести стенокардии от степени повышения в плазме фактора Виллебранда.

Компенсаторные реакции свертывающей и фибринолитической систем крови при функциональных пробах (например, при манжеточной пробе) у больных коронарным атеросклерозом значительно снижены (С. И. Чекалина, 1967; Е. Я. Шпирт, 1974, 1976). Как показали В. П. Балуда с соавторами (1980, 1983, 1988), использование различных модификаций этих проб позволяет определять

степень активации фибринолиза, антиагрегационную и антикоагулянтную активность сосудистой стенки.

Нами (А. И. Грицюк с соавт., 1975, 1976; В. И. Щигельский, 1977) у 111 больных стабильной стенокардией напряжения не выше II функционального класса была изучена функциональная проба на активацию фибринолиза (проба с локальным венозным застоем, или манжеточная проба). До и после наложения манжетки определяли показатели ТЭГ, коагулограммы и фибринолиза с расчетом суммарного индекса тромбофилии, характеризующего степень протромботического состояния.

Среди обследованных больных у 54 была гипертоническая болезнь II стадии. У больных обеих групп (с гипертонической болезнью и без нее) результаты были идентичными.

В норме достоверных изменений подавляющего большинства показателей тромбэластограммы как по частоте, так и по средним величинам, при проведении функциональной пробы отмечено не было. Исключение составляет лишь показатель К, время которого достоверно увеличивалось (гипокоагуляция крови) после наложения манжетки. У обследованных больных по большинству показателей до лечения как по исходным данным, так и по результатам, полученным после наложения манжетки, имела место гиперкоагуляция крови. Достоверных признаков гипокоагуляции крови обнаружено не было. Сдвиги в сторону уменьшения гиперкоагуляции крови в результате проведения функциональной пробы были выражены незначительно и выявлялись лишь по отдельным показателям: удлинение времени R и K, не достигшее нормы, нормализация T (до наложения манжетки была гиперкоагуляция). После лечения оставались в основном те же изменения без существенных положительных сдвигов, т. е. лишь некоторое увеличение времени R и K.

Если проанализировать наблюдаемую у больных тенденцию к снижению гиперкоагуляционного потенциала крови при проведении функциональной пробы по суммарным данным (сумма частоты признаков с учетом положительных и отрицательных знаков), то оказывается, что она в результате лечения в общем была выражена не в большей, а даже в меньшей степени по сравнению с исходными результатами. Об этом свидетельствуют меньшее нарастание при функциональной пробе после лечения числа случаев с гипокоагуляцией крови (20 % по сравнению с 41 %), не увеличение (31 %) как до лечения, а уменьшение (47 %) числа случаев с нормальными показателями и, наконец, не снижение (72 %), а увеличение (19 %) числа случаев с гиперкоагуляцией крови.

Таким образом, по данным ТЭГ у обследованных больных при функциональной пробе, как и в норме, наблюдалась лишь некоторая тенденция к гипокоагуляции крови, выявляемая единичными показателями. При этом, однако, регистрировалась выраженная

гиперкоагуляция крови, степень которой практически не изменялась.

В норме не наблюдалось также достоверных изменений всех показателей коагулограммы. У обследованных больных как по частоте, так и по средним величинам регистрировались признаки гиперкоагуляции крови по толерантности плазмы к гепарину, фибриногену и фибрин-мономерным комплексам; признаки гипокоагуляции крови — по времени рекальцификации плазмы, протромбиновому и тромбиновому индексу (исходные данные до наложения манжетки). Содержание гепарина по средним величинам не отличалось от нормы, что связано с разной направленностью изменений этого показателя (гипокоагуляции — в 17 %, гиперкоагуляции — в 30 % случаев). В результате проведения функциональной пробы и лишь до лечения наступали незначительные изменения: нормализовались повышенная ранее толерантность плазмы к гепарину и сниженный ранее индекс Квика.

Таким образом, наши данные не подтверждают обнаруженные Е. М. Дедковой и Г. И. Лукомским (1969), Е. Я. Шпиртом и Т. С. Красавиной (1974) у здоровых признаки повышения антикоагулянтной и ослабления общей свертывающей активности крови при проведении пробы с локальным венозным застоем. Тем более этого не наблюдалось у больных коронарным атеросклерозом.

Показатели фибринолитической системы крови у здоровых в условиях функциональной пробы претерпевали существенные изменения, на что мы уже указывали при рассмотрении методики проведения пробы. Общая фибринолитическая активность крови повысилась у подавляющего числа (93 %) обследованных, превысив норму в 73 % случаев. Это можно было связать с достоверным увеличением у части (15 %) лиц содержания в крови активаторов плазминогена. Интересно, что в 25 % случаев наблюдалось также достоверное повышение уровня антиплазминов, что можно расценивать как ответную реакцию на появившийся ранее плазмин, блокированный затем антиплазминами.

У больных коронарным атеросклерозом до наложения манжетки нами получены аналогичные уже описанным в литературе изменения. Речь идет о частом (в 41 % случаев) угнетении фибринолитической активности плазмы, которое можно было связать с повышением в плазме антиплазминов (в 52 % случаев) и ингибиторов активации плазминогена (в 38 % случаев). После наложения манжетки у больных наблюдалось достоверное увеличение числа случаев (на 32 %) повышения общей фибринолитической активности крови и снижения числа случаев (на 13 %) с ее угнетением, что свидетельствует об ускорении фибринолиза. У части больных отмечено увеличение частоты повышения активаторов плазминогена (на 8 %) и плазмина (на 6 %), однако различие оказалось недостоверным. В 28 % случаев снижение фибринолиза сохранилось

в (в 53 % случаев) и ингибиторов активации плазминогена (в % случаев).

По сравнению с данными функциональной пробы у здоровых повышение фибринолиза у больных встречалось почти в 2,5 раза (32 и 73 %). Фибринолиз чаще повышался с нормальных, а не пониженных или повышенных величин (в 77 % таких случаев) и отсутствия увеличенного содержания в крови ингибиторов фибринолиза (в 62,5 % таких случаев).

По среднеарифметическим данным, у практически здоровых при проведении функциональной пробы достоверно повышался фибринолиз (в 2,4 раза) вследствие появления в крови активаторов плазминогена. Изменений других показателей не выявлено, хотя близко достоверному повышалось содержание антиплазминов. Повышение фибринолиза у обследованных больных было выражено достоверно в меньшей по сравнению с нормой степени (в 1,8 раза), хотя было связано с увеличением содержания в крови активаторов плазминогена.

Изучение выраженности предтромботического состояния в условиях функциональной пробы показало, что у части (20 %) здоровых индекс тромбофилии повышается до величин, характеризующих I степень предтромботического состояния. Эти данные подтверждаются изменением среднеарифметических значений (табл. 13) являются, очевидно, следствием компенсаторной реакции на повышение фибринолиза.

Таблица 13. Степени предтромботического состояния и индекс тромбофилии в условиях функциональной пробы у здоровых лиц и у больных хронической коронарной недостаточностью атеросклеротического происхождения

Группа и период	Степени предтромботического состояния, %					M ± m	P	P <sub>1</sub>
	0	I	II	III	IV			
а	100	—	—	—	—	14,07 ± 0,25		<0,02
а <sub>1</sub>	80	20	—	—	—	15,22 ± 0,36		
б	28	38	18	6	10	20,2 ± 0,83	<0,001	<0,001
б <sub>1</sub>	31	34	10	6	19	27 ± 2,02	<0,001	

Обозначения: а — здоровые; б — больные стенокардией; а, б — до наложения манжетки; а<sub>1</sub>, б<sub>1</sub> — после наложения манжетки; P — достоверность различий: б, а<sub>1</sub>—б<sub>1</sub>; P<sub>1</sub> — достоверность различий: а—а<sub>1</sub>, б—б<sub>1</sub>.

У обследованных больных довольно часто (в 72 % случаев) регистрировалось предтромботическое состояние. Чаще оно было умеренно выраженным (I и II степень в 56 % случаев), но не так уж редко (в 16 % случаев) достигало значительной (III и IV) степени. В результате проведения функциональной пробы достоверных изменений в общей частоте предтромботического состояния и по отдельным его степеням не наблюдалось, хотя по среднеарифмети-

ческим данным индекс тромбофилии увеличился еще в большей степени. Если в норме разница в повышении индекса тромбофилии при функциональной пробе в среднем составляла 1,15, то у обследованных больных до лечения она достигла 6,8.

Таким образом, несмотря на наличие у больных коронарным атеросклерозом некоторых, хотя и значительно сниженных по сравнению с нормой признаков сохранения компенсаторной реакции фибринолиза при проведении функциональной пробы, оно в значительной степени переключается высоким гиперкоагуляционным потенциалом крови. Вследствие этого степень предтромботического состояния у больных в условиях функциональной пробы остается не только значительно выраженной, но даже с тенденцией к еще большему увеличению.

Аналогичные изменения в свертывающей и фибринолитической системах крови как по исходным данным, так и при проведении функциональной пробы у больных выраженным атеросклерозом венечных артерий сердца на фоне поздних стадий гипертонической болезни и при ее отсутствии позволяют связать их прежде всего с основным патологическим процессом, приводящим к развитию хронической коронарной недостаточности — атеросклерозом.

J. Small с соавторами (1988) при проведении аналогичной пробы у больных с коронарной недостаточностью на фоне увеличения в крови содержания фибринопептида А (который относят к маркерам активации системы свертывания крови) наблюдали нарушение генерации плазмина.

В. П. Балуда с соавторами (1983, 1987, 1988) у больных атеросклерозом и ИБС при проведении манжеточной пробы регистрировали снижение антиагрегационных свойств сосудистой стенки, связанное, по-видимому, с уменьшением в ней простаглицина. В отличие от здоровых, у которых после манжеточной пробы из эндотелия сосудов освобождается антитромбин III, у больных синтез и освобождение в кровь антитромбина III были нарушены, что указывало на снижение антикоагулянтной функции стенки сосудов.

Подробное исследование функционального состояния сосудистой стенки (ее антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических свойств) проведено Е. И. Соколовым с соавторами (1986, 1988). У больных различными формами ИБС, верифицированной результатами коронарографии, после манжеточной пробы происходило дальнейшее увеличение агрегации тромбоцитов (спонтанной, АДФ- и коллаген-индуцированной), содержания фактора 4, снижение уровня антитромбина III и фибринолитической активности крови.

Авторы пришли к выводу, что повышение у больных ИБС функциональной активности тромбоцитов, снижение антикоагулянтной активности крови и антитромбогенных свойств стенки сосудов являются основными факторами риска тромбо- и атерогенеза.



У больных стенокардией при появлении микротромбов в микроциркуляторном русле, по данным биомикроскопии сосудов конъюнктивы, наблюдаются более значительные изменения гемостаза по сравнению с таковым у больных без микротромбов, что подтверждает развитие у таких больных хронического ДВС-синдрома (Н. К. Фуркало с соавт., 1982).

При нарушении ритма сердца (пароксизмальная мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия) у больных хронической ИБС обнаружены более выраженные изменения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза по сравнению с таковыми у больных без аритмий (В. А. Люсов с соавт., 1989). Отмечалось более значительное повышение агрегационной способности тромбоцитов и уменьшение степени их дезагрегации, увеличение содержания метаболита тромбосана  $A_2$ , тромбосана  $B_2$  и уменьшение содержания метаболита простаглицлина 6-кето-простаглицлина  $F_1$ .

Большинство исследований показателей системы гемостаза проводилось у больных стенокардией вне болевого приступа, т. е. вне острой ишемии миокарда. Поэтому особый интерес представляют работы, выполненные у больных с индуцированной ишемией миокарда, вызванной, например, внутривенной кардиостимуляцией. В период ишемии миокарда отмечалось заметное повышение тромбосана  $B_2$  и снижение 6-кето-простаглицлина  $F_{1a}$  (Л. Ф. Николаева с соавт., 1988; М. Тада с соавт., 1981).

Аналогичные данные получены Х. М. Марковым (1989), причем не только во время индуцированной ишемии миокарда у больных стенокардией, но также в период спонтанных приступов стенокардии и в случаях выраженной длительной стенокардии.

Приведенные данные сходятся с результатами, полученными В. А. Люсовым с соавторами (1989), так как в обоих случаях при тахикардии (в первом случае естественной, во втором — искусственной) у больных ИБС происходит редуцирование коронарного кровотока с усилением ишемизации миокарда по сравнению со стабильным состоянием при нормальном ритме сердца.

Приведенным данным в определенной степени соответствуют результаты исследований А. Кигита с соавторами (1988), которые в условиях максимальной физической нагрузки со снижением сегмента  $St$  не обнаружили у больных хронической стенокардией повышения 6-кето-простаглицлина  $F_{1a}$ , тогда как оно наблюдалось у здоровых и у больных без выраженной ИБС. У всех обследованных повышалось содержание в плазме норадреналина и  $\beta$ -тромбоглобулина, а также активность тромбоцитов.

Ряд исследований посвящен изучению системы гемостаза у больных стенокардией при наличии различных факторов риска ИБС.

Е. И. Соколов с соавторами (1980, 1984) анализировали влияние эмоциональной нагрузки на некоторые показатели гемостаза

у больных ИБС, верифицированной при коронарографии. Эмоциональное напряжение позволило выявить у больных два типа ответных реакций системы гемостаза. I тип, имевший место в случаях относительно благоприятного течения болезни, характеризовался активацией противосвертывающей системы, выражающейся в повышении гепариновой активности крови и фибринолиза, II тип, наблюдавшийся при неблагоприятном течении ИБС, проявлялся депрессией противосвертывающей системы. Максимальная степень гиперкоагуляции была у больных 2-й группы и проявлялась повышением концентрации фибриногена в крови, обнаружением тромбинемии с помощью паракоагуляционных тестов, повышением толерантности плазмы к гепарину и усилением депрессии противосвертывающей системы. Авторами выявлена также зависимость гиперкоагуляционных изменений от степени поражения венечных артерий по данным селективной коронарографии.

В результате изучения влияния факторов риска ИБС на плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз П. С. Грибаускас и Я. И. Руджионене (1981) сделали следующие выводы. Каждый фактор риска (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение) обладает определенной специфической «агрессивностью» относительно системы гемостаза, усиливающейся при сочетанном их действии и проявляющейся с наибольшей силой у курящих больных ИБС с гиперхолестеринемией. Отягощающее влияние факторов риска на течение ИБС, помимо их воздействия на другие механизмы, проявляется существенным увеличением контактной активности крови, чувствительности тромбоцитов к агрегирующим агентам, количества патологических комплексов фибриногена и фибрина, а также развитием других сдвигов, которые можно расценивать как ускорение латентного внутрисосудистого микросвертывания крови.

Нами (А. И. Грицюк, 1970, 1974, 1984; Ба Мамуду Калиду, 1980; Г. Э. Э. Тактук, 1981; А. И. Абдель Керим, 1982) было проанализировано влияние у 846 больных стабильной стенокардией напряжения I—II функционального класса отдельных факторов риска ИБС на выраженность тромбофилии, с одной стороны, и на степень снижения коронарного резерва, определяемого по толерантности большого к физической нагрузке, — с другой.

У большинства больных для изучения гемокоагуляции и фибринолиза использовали тромбоэластографию, время свертывания крови, время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, потребление протромбина, протромбиновый индекс, проакцелерин, фибриноген А, фибриноген Б, фибринстабилизирующий фактор, тромбиновый индекс, гепарин, спонтанный фибринолиз и фибринолитическую активность. У части больных исследованы также количество и адгезивность тромбоцитов, степень и скорость агрегации тромбоцитов и эритроцитов.

На основе полученных результатов рассчитывали предложенный ранее индекс тромбофилии, отражающий выраженность тромбоопасности (тромбофилии), или степень предтромботического состояния (А. И. Грицюк, 1970). Индекс тромбофилии выражали в %: норма — 100 %, увеличение — гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза, уменьшение — гипокоагуляция и активация фибринолиза.

Условно контрольную группу составляли больные без факторов риска ИБС (одинаковое число мужчин и женщин) в возрасте не старше 45 лет, у которых не было гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, избыточной массы, а также таких вредных привычек, как курение.

У больных этой группы индекс тромбофилии был равен 128 %, т. е. на 28 % превышал норму, указывая тем самым на наличие у больных заметных признаков гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза (тромбофилии). Толерантность к физической нагрузке была снижена по сравнению с нормой в среднем на 13 %.

Влияние пола. У мужчин и женщин признаки тромбофилии были выражены одинаково, превышая норму соответственно на 28 и 33 %, и не отличались от данных, полученных в контрольной группе. Толерантность же к физической нагрузке у мужчин была снижена на 31 % (на 18 % больше по сравнению с контрольной группой). Хотя у женщин снижение физической работоспособности было еще более выраженным (на 44 %), следует учесть немаловажный фактор: велоэргометрическую пробу у них довольно часто (44 %) приходилось прекращать из-за возможных ложноположительных, т. е. не связанных с коронарной патологией, реакций (нетипичная боль в области сердца, общая слабость, учащение пульса, повышение артериального давления). У мужчин такие реакции встречались значительно реже (10 %).

Влияние гиперхолестеринемии. У больных без особых различий по сравнению с больными условно контрольной группы наблюдалась одинаковая степень тромбофилии (индекс тромбофилии — 130 % по сравнению со 128 %). Толерантность же к физической нагрузке была снижена более значительно (на 30 %), разница по сравнению с условно контрольной группой составила около 16 %.

Влияние артериальной гипертензии. Больные этой группы были подразделены на четыре подгруппы: больные нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа и больные гипертонической болезнью I, II и III стадий. Признаки тромбофилии выявлены уже у больных первой и второй групп (начальные стадии артериальной гипертензии), хотя степень их не отличалась от таковой в условно контрольной группе (122 и 129 % по сравнению со 128 %). Во II и III стадиях гипертонической болезни, когда стенокардия имеет обычно не только функциональный, но и органический характер, обнаружены наиболее выраженные признаки тромбофилии, превышающие по степени данные, полученные у больных условно кон-

трольной группы (139 и 142 % по сравнению со 128 %, т. е. на 11 и 14 % больше).

Толерантность к физической нагрузке у больных гипертонической болезнью I стадии не отличалась от таковой в контрольной группе, при II стадии была снижена на 32 %, т. е. на 19 % больше по сравнению с контролем. Больным гипертонической болезнью III стадии велоэргометрическую пробу не проводили.

Влияние сахарного диабета. У больных этой группы течение сахарного диабета было в основном средней тяжести. Все больные принимали сахароснижающие лекарственные препараты. По степени выраженности тромбофилии и снижению толерантности к физической нагрузке больные этой группы были близки к группе больных со стабильной (II стадии) артериальной гипертензией. Индекс тромбофилии превышал таковой в условно контрольной группе на 10 %, а толерантность к физической нагрузке была ниже по сравнению с таковой в этой же группе на 20 %.

Влияние избыточной массы тела. В эту группу вошли больные с превышением массы тела на 20 % и более по сравнению с идеальной (у мужчин в среднем на 24,3 %, у женщин в среднем на 30,7 %).

Индекс тромбофилии в общей группе составил 135 % и был лишь на 7 % больше такового в условно контрольной группе, т. е. без достоверного различия. Толерантность же к физической нагрузке была заметно ниже: у мужчин на 31 % и у женщин — на 44 %, соответственно на 18 и 30 % меньше, чем в условно контрольной группе.

Влияние курения. В эту группу включены больные, выкуривавшие в сутки не менее 15 сигарет в течение не менее чем 15 лет. Признаки тромбофилии у них, хотя и были выражены, но не в большей по сравнению с условно контрольной группой степени (индекс тромбофилии 129 % по сравнению со 128 %,  $P > 0,05$ ). То же следует сказать и о толерантности к физической нагрузке.

Влияние сочетания нескольких факторов риска ИБС. В эту группу вошли только мужчины в возрасте старше 45 лет. Выделено несколько подгрупп с различными сочетаниями факторов риска ИБС: дополнительно к мужскому полу наличие избыточной массы тела; избыточной массы и гипертонической болезни; курения и избыточной массы тела; курения и гиперхолестеринемии; курения, избыточной массы тела и гиперхолестеринемии. Во всех этих подгруппах индекс тромбофилии колебался в пределах 135—140 %, т. е. был выше нормы и несколько выше (на 7—12 %) по сравнению с таковым в условно контрольной группе. Таким образом, сочетанного воздействия различных факторов риска ИБС на степень тромбофилии не обнаружено.

Иные данные получены в отношении толерантности к физической нагрузке. Разница по сравнению с контрольной группой была значительной при сочетании мужского пола, артериальной гипер-

тензии и избыточной массы тела (снижение толерантности на 55,5 % по сравнению с 13 % в контроле), а также при сочетании мужского пола, курения, избыточной массы тела и гиперхолестеринемии (снижение — на 40 %, т. е. на 26 % больше по сравнению с контролем). Эта разница была более значительной, чем у мужчин в возрасте старше 45 лет с такими факторами риска ИБС, как избыточная масса тела; избыточная масса тела и курение; курение и гиперхолестеринемия.

Таким образом, факторы риска ИБС у больных стабильной стенокардией оказывают определенное влияние на выраженность тромбофилии, усиливая ее в основном у больных со II и III стадиями гипертонической болезни и сахарным диабетом, в меньшей степени — при наличии избыточной массы тела и сочетании нескольких факторов риска. Мужской пол, наличие таких факторов риска ИБС, как гиперхолестеринемия, ранние стадии гипертонической болезни, курение, не оказывают существенного влияния на тромбофилический потенциал крови.

На степень снижения толерантности к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией наибольшее влияние оказывает сочетание мужского пола, возраста старше 45 лет, гипертонической болезни и избыточной массы тела; далее следуют женщины старше 45 лет с избыточной массой тела и, наконец, мужчины старше 45 лет при наличии таких факторов риска ИБС, как гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и курение. Другие факторы риска ИБС, такие, как мужской пол, избыточная масса тела, гипертоническая болезнь и сахарный диабет, раздельно и в сочетании способствуют в равной степени уменьшению толерантности к физической нагрузке с разницей снижения по сравнению с контрольной группой на 17—19 %. Единственный из рассматриваемых факторов — курение — у мужчин не увеличивал степень снижения толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, так называемые факторы риска ИБС оказывают неравнозначное влияние на выраженность тромбофилии и степень снижения толерантности к физической нагрузке. Наиболее неблагоприятное действие на оба фактора оказывают выраженные стадии гипертонической болезни и сахарный диабет, особенно в сочетании с избыточной массой тела, а также избыточная масса тела у женщин и избыточная масса тела с гиперхолестеринемией и курением у мужчин.

Проведение же манжеточной пробы на активацию фибринолиза у женщин, больных хронической коронарной недостаточностью атеросклеротического происхождения, показало более значительное снижение потенциальной способности фибринолитической системы крови к активации, чем у мужчин. Это, по-видимому, связано с более значительным угнетением фибринолиза вследствие повышения в крови содержания антиплазминов и ингибиторов активации плаз-

миногена, а также с еще более значительным истощением компенсаторно-приспособительной реакции системы гемостаза у женщин.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что гиперкоагуляцию крови, угнетение фибринолиза и снижение фибринолитического резерва как риск-факторы атеросклероза, ИБС и тромбообразования нельзя объяснить преобладанием этих заболеваний у мужчин, так как у женщин данные признаки выражены не в меньшей, а даже в относительно большей степени (В. И. Щигельский, С. С. Федоришко, 1982).

Нами было изучено также влияние различных факторов риска у больных стабильной стенокардией напряжения I—III функциональных классов на эритроцитарное звено системы гемостаза (А. И. Грицюк с соавт., 1980; Ба Мамуду Калиду, 1981). Были выделены 10 групп: 1) стабильная стенокардия напряжения I—II функциональных классов; 2) стабильная стенокардия напряжения III—IV функционального класса; 3) стабильная стенокардия напряжения II и III функциональных классов без основных факторов риска ИБС (все последующие группы с аналогичной формой стенокардии); 4) больные с выраженной гиперхолестеринемией; 5) больные мужского пола; 6) больные с сопутствующей гипертонической болезнью II—III стадий; 7) больные сахарным диабетом средней тяжести; 8) больные, много и длительно курящие (20 сигарет и более в день); 9) больные с избыточной массой тела (ожирение II—III степени); 10) больные с сочетанием нескольких факторов риска ИБС.

Изучались показатели плазменного и эритроцитарного (гемолизированные эритроциты) звеньев системы гемостаза (тромбоэластограмма, коагулограмма, общая фибринолитическая активность, компоненты фибринолитической системы).

Как и в ранее проведенных исследованиях, результаты которых полностью совпадают с данными литературы, у больных стенокардией по большому числу показателей ТЭГ и коагулограммы в плазме были выражены признаки гиперкоагуляции крови за счет повышения прокоагулянтной (тромбопластин, фибриноген, фибрин-мономерные комплексы, фибринстабилизирующий фактор) и снижения антикоагулянтной (антитромбиновой и гепариновой) активности. Одновременно с этим нередко был угнетен фибринолиз за счет увеличения содержания антиплазминов.

Эритроциты у таких больных при превалировании более легкого течения (стабильная стенокардия напряжения I—II функциональных классов) по сравнению с таковыми у здоровых обладали менее выраженной свертывающей и угнетающей фибринолиз активностью, что в определенной степени корригировало гиперкоагуляционную направленность плазменного потенциала. Такое влияние эритроцитов было связано с уменьшением частоты случаев увеличенной тромбопластической активности, повышенного содержания АС-гло-

булина (проакцелерина), фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и фибринстабилизирующего фактора. Одновременно с этим у другой части больных при повышении свертывающих и фибринолитических свойств эритроцитов усиливалась гиперкоагуляционная направленность суммарного эритроцитарно-плазменного коагуляционного потенциала. В результате эритроциты довольно часто способствовали формированию более выраженных степеней предтромботического состояния. Среди наблюдавшихся в этом направлении изменений следует выделить повышение под влиянием эритроцитов толерантности к гепарину, увеличение в них содержания проакцелерина, фибриногена и уменьшение гепарина (повышение антигепариновой активности).

У больных стабильной стенокардией напряжения с более тяжелым течением (III—IV функционального класса) корригирующие плазменный гемостаз изменения эритроцитов были выражены еще в меньшей степени. О них судили лишь по отсутствию угнетающего действия эритроцитов на фибринолиз, наблюдаемому у больных обеих групп. Отсутствие снижения при этом антифибринолитической активности эритроцитов и появление у части больных в эритроцитах плазмина дают основания предположить, что механизм нейтрализации ингибирующего фибринолиз влияния эритроцитов связан с этим компонентом фибринолиза.

Больные стабильной стенокардией напряжения II—III функциональных классов без факторов риска ИБС занимали, как и следовало ожидать, среднее положение между первой и второй группами. Среди корригирующих (ослабляющих) в определенной степени гиперкоагуляционный эритроцитарно-плазменный коагуляционный потенциал изменений со стороны эритроцитов следует отметить снижение их тромбoplastической, отчасти протромбиновой, тромбиновой и антигепариновой активности. Однако даже по этим показателям после воздействия гемолизата эритроцитов свертываемость плазмы оставалась повышенной. Одновременно эритроциты в большей или меньшей степени повышали коагуляционный потенциал плазмы за счет наличия в них факторов, повышающих толерантность к гепарину (в большей, чем в норме, степени), увеличенного содержания проакцелерина, фибриногеноподобного и фибринстабилизирующего факторов. Эти изменения превалировали и способствовали более выраженному сдвигу эритроцитарно-плазменного коагуляционного потенциала в сторону гиперкоагуляции. Фибринолиз при этом не изменялся, т. е. антифибринолитическая активность эритроцитов была снижена или отсутствовала, что соответствует изменениям в предыдущих двух группах и может быть отнесено к корригирующим эритроцитарно-плазменный гемостаз изменениям.

Таким образом, изменение эритроцитарных факторов гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения по гиперкоагуля-

ционной направленности довольно часто соответствует изменениям в плазме, что приводит к формированию выраженных степеней предтромботического состояния и должно учитываться для оптимизации его диагностики и лечения.

Гиперхолестеринемия приводит к более выраженным гиперкоагуляционным изменениям эритроцитарного звена гемокоагуляции. Корригирующих высокий коагуляционный потенциал плазмы изменений со стороны показателей эритроцитарного гемостаза не наблюдается. При этом довольно часто эритроциты сохраняют высокую антифибринолитическую активность и способствуют угнетению фибринолиза.

Гиперкоагуляционный потенциал эритроцитов усиливается вследствие повышения тромбoplastической активности, факторов протромбинового комплекса, включая проакцелерин, фибриноген, фибринстабилизирующего фактора, тромбиноподобных субстанций и антигепариновой активности. Указанные изменения в большей степени, чем у больных стенокардией без факторов риска ИБС, с выраженными приступами стенокардии и нормальным содержанием в сыворотке крови холестерина, способствуют формированию высоких степеней предтромботического состояния, могут способствовать возникновению внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразованию.

У мужчин по сравнению с женщинами и с контрольной группой обнаружен несколько более высокий коагуляционный потенциал эритроцитов за счет преобладания тромбoplastической и тромбиноподобной активности, которая все же ниже нормальных величин. Различий во влиянии гемолизированных эритроцитов на фибринолиз у мужчин и женщин не было: угнетение фибринолиза отсутствовало, что можно связать со снижением или отсутствием антифибринолитической активности. Если сравнить результаты, полученные у мужчин, с таковыми у больных стенокардией и гиперхолестеринемией, то можно сказать, что гиперхолестеринемия оказывает более выраженное влияние на повышение гиперкоагуляционного потенциала плазмы под влиянием эритроцитов, чем мужской пол. К тому же в первой группе больных за счет увеличения антифибринолитической (антиплазминовой) активности эритроцитов было выражено их угнетающее действие на фибринолиз.

Наличие II и III стадии гипертоической болезни как фактора риска ИБС у больных с хронической коронарной недостаточностью оказывает определенное действие на свертывающую и фибринолитическую активность эритроцитов. Оно направлено на усиление гиперкоагуляции плазмы, хотя выражено, в общем, незначительно: в меньшей степени по сравнению с нормой, хотя в большей степени по сравнению с показателями в контрольной группе (без основных факторов риска ИБС).

Усиление гиперкоагуляционного потенциала эритроцитов боль-

ных этой группы связано с повышением их тромбопластической, протромбиновой, проакцелериновой, антигепариновой и в определенной степени фибринолитической активности.

При сопоставлении влияния гипертонической болезни на эритроцитарное звено гемокоагуляции и фибринолиза у больных стенокардией с влиянием других факторов риска ИБС следует отметить менее выраженные изменения в сторону гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза по сравнению с таковыми в группе больных с гиперхолестеринемией.

Сахарный диабет как фактор риска ИБС у больных стенокардией приводит к усилению эритроцитарного звена гемокоагуляции за счет увеличения тромбопластической, проакцелериновой и антигепариновой активности. Повышается также антифибринолитическая активность эритроцитов, что приводит к еще более выраженному под влиянием эритроцитов угнетению фибринолиза.

Сравнивая группы больных стенокардией с наличием гипертонической болезни и сахарного диабета, следует отметить, что признаки гиперкоагуляционной и антифибринолитической направленности изменений эритроцитарного звена гемокоагуляции в последней группе выражены в большей степени. По сравнению же с группой больных с гиперхолестеринемией влияние эритроцитов на свертываемость плазмы и фибринолиз у больных сахарным диабетом носило более умеренный характер.

Курение как фактор риска ИБС, по нашим данным, не способствовало существенному усилению гиперкоагуляционного потенциала эритроцитов и нарастанию угнетающего действия эритроцитов на фибринолиз. Изменения в этой группе больных не отличались от таковых в контрольной группе больных или в группе практически здоровых.

Наличие у больных стенокардией такого фактора риска ИБС, как избыточная масса тела, в определенной степени усиливало гиперкоагуляционный потенциал эритроцитов за счет повышения в них проакцелериновой и антигепариновой активности. Одновременно с этим возрастало угнетающее фибринолиз действие эритроцитов за счет увеличенного содержания в них ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов.

Сравнивая результаты, полученные в этой группе больных с таковыми в других группах (наличие таких факторов риска ИБС, как гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь и сахарный диабет), мы установили, что активирующее влияние на свертывающую и подавляющее влияние на фибринолитическую активность эритроцитов избыточной массы тела оказалось выраженным в меньшей степени по сравнению с таковым при сахарном диабете (а значит, и при гиперхолестеринемии), но в большей степени по сравнению с гипертонической болезнью, т. е. занимало среднее положение между показателями при этих двух заболеваниях.

У больных стенокардией с сочетанием нескольких факторов риска ИБС (гипертоническая болезнь и сахарный диабет, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и курение) по сравнению с больными без факторов риска ИБС отмечался более высокий гиперкоагуляционный потенциал в плазме, который в определенной степени усиливали эритроциты за счет увеличения в них содержания факторов тромбопластического, протромбинового и антигепаринового комплекса. Прирост гиперкоагуляции плазмы под влиянием эритроцитов в общем был небольшим, так как регистрировался лишь по отдельным показателям коагулограммы и не был выражен по показателям ТЭГ. Фибринолиз при этом не отличался по своей активности от такового в группе больных без факторов риска ИБС, т. е. эритроциты не оказывали выраженного антифибринолитического действия, хотя антиплазмины в плазме с гемолитом и без гемолита эритроцитов были повышены.

Сравнивая приведенные результаты с данными у больных других групп, в частности, с наличием одного фактора риска ИБС, активирующее свертывающую и угнетающее фибринолитическую активность действие эритроцитов в этой группе было выражено в меньшей степени, чем в группе с избыточной массой тела, и в такой же степени, как в группе с гипертонической болезнью. Объясняется это, очевидно, тем, что в рассмотренных ранее группах больных, хотя и превалировал один фактор риска ИБС (регистрировался у всех больных), но были также другие, которые в сочетании с основным могли оказывать большее или меньшее влияние на плазменные и эритроцитарные показатели гемокоагуляции, фибринолиза. Довольно четко прослеживается связь сочетания факторов риска ИБС со степенью гиперкоагуляции плазмы, которая выражена в наибольшей степени по сравнению с группами, где был один фактор риска ИБС, тогда как на эритроцитарное звено гемокоагуляции большее влияние оказывали лишь отдельные факторы риска ИБС.

Распределение факторов риска ИБС в убывающем порядке по степени усиления гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза плазмы эритроцитами выглядит следующим образом: на первом месте гиперхолестеринемия, далее следуют сахарный диабет, избыточная масса тела, сочетание нескольких факторов риска (в том числе при отсутствии гиперхолестеринемии и сахарного диабета), гипертоническая болезнь, курение и мужской пол. Повышающее свертывающую и угнетающее фибринолиз действие эритроцитов в большей степени выражено у больных с тяжелыми (по сравнению с более легкими) формами стенокардий.

Таким образом, эритроциты участвуют в формировании претромботического состояния у больных стенокардией, а значит, играют определенную роль в возникновении внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования. Их участие, однако, за-

риск от тяжести стенокардии, наличия тех или иных факторов риска ИБС, которые приводят к неравнозначным изменениям.

Приведенные данные должны учитываться в патогенезе внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования у больных хронической коронарной недостаточностью, в диагностике предтромботического состояния, разработке и проведении дифференцированных методов лечения и профилактики с воздействием не только на свертывающую и фибринолитическую активность плазмы и тромбоцитов, но также эритроцитов, т. е. на суммарный тромбоцитарно-эритроцитарно-плазменный, а правильное — на тромбоцитарно-эритроцитарно-сосудисто-плазменный потенциал (практически на гемокоагуляционный гомеостаз) и отдельные его составные части.

Для диагностики предтромботического состояния у больных стенокардией, кроме общеизвестных показателей гемокоагуляции, фибринолиза (толерантность к гепарину, прокоагулянтная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность), можно определять те же показатели в плазме с гемолизатом эритроцитов. Это дает возможность выявить однонаправленные изменения в плазме и эритроцитах, усиливающие свертывающий и ослабляющие фибринолитический суммарный эритроцитарно-плазменный потенциал. Среди этих показателей особого внимания заслуживают такие, как толерантность к гепарину, потребление протромбина, проакцелерин, фибриноген, фибринстабилизирующий фактор, гепарин и общая фибринолитическая активность, которые изменяются чаще всего и в наибольшей степени.

Особую форму ИБС составляет так называемая нестабильная стенокардия. Это прежде всего прогрессирующая стенокардия на фоне предшествующего стабильного течения, впервые возникшая стенокардия, вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала) и др. Одной из важных причин формирования этой формы стенокардии является образование в венечных сосудах тромбоцитарных агрегатов вплоть до внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования (Н. А. Грацианский с соавт., 1985; М. В. Благосклонный, 1987; С. В. Шалаев, 1987; I. Mehta с соавт., 1983; M. I. Davies с соавт., 1986, и др.). В связи с этим изучение системы гемостаза при этом варианте течения ИБС представляет особый интерес. Заслуживают внимания тщательное исследование функциональной активности тромбоцитов, проведенные И. Г. Стрижан (1988), и данные изучения прокоагулянтной (фибриноген и фибринстабилизирующий фактор), антикоагулянтной (толерантность плазмы к гепарину, активность комплекса антитромбин III — гепарин) и фибринолитической (фибрин-мономерные комплексы, фибринолиз цельной крови) активности, полученные А. М. Барсуковым (1988).

В период дестабилизации течения стенокардии отмечалось резкое возрастание агрегационной активности тромбоцитов, которая была достаточно высокой и при стабильной стенокардии. И. Г. Стрижан (1988) связывает это с активацией гликогенолиза, так как одновременно с активацией агрегации тромбоцитов наблюдалось усиление в них гликогенолиза и гликолиза.

При сопоставлении показателей функциональной активности тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией с различными типами дислиппротеидемий выявлена высокая степень активации тромбоцитов при всех типах. Однако тромбоцитарные показатели между типами не различались. Лишь при II типе была повышена адгезивная активность пластинок.

А. М. Барсуков (1988) обнаружил, что средний уровень активности системы гемостаза (гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза) у больных нестабильной стенокардией к моменту госпитализации практически не отличается от наблюдаемого в 1-й день у больных интрамуральным инфарктом миокарда. К 3-му дню на фоне активной терапии (без применения препаратов антикоагулянтного и тромботического действия) состояние свертывающей системы достоверно ухудшается и в течение следующих 10—12 дней сохраняется на одном уровне. К 15-му дню пребывания в стационаре активность плазменной коагуляции превышает таковую при интрамуральном инфаркте миокарда, снижаясь в течение месяца до уровня первого дня поступления в стационар.

Подробное исследование системы гемостаза при прогрессирующей стенокардии провел С. И. Моисеев (1988). У больных стенокардией напряжения как при стабильном, так и при прогрессирующем течении выявлены: активация свертывающей системы, о чем свидетельствовали гиперкоагуляционные сдвиги по аутокоагуляционному тесту, увеличение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, времени свертывания электрокоагулограммы, активация противосвертывающих механизмов крови, характеризующаяся высокими значениями индекса инактивации тромбина и тромбопластина аутокоагулограммы; снижение фибринолитической активности плазмы; активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, на что указывало увеличение содержания фактора Виллебранда в плазме крови и числа циркулирующих тромбоцитарных микроагрегатов, снижение количества тромбоцитов и их адгезивности, увеличение ретракции сгустка; повышение антигепариновой активности эритроцитов. Наряду с этим имели место нарушения реологических свойств крови: увеличение агрегации и снижение деформируемости эритроцитов. При прогрессирующей стенокардии приведенные изменения были более выражены, чем при стабильной. Агрегация тромбоцитов и эритроцитов была повышенной.

В. Н. Орлов с соавторами (1988) обнаруживали более высокую концентрацию в плазме фактора Виллебранда у больных прогрес-

сирующей стенокардией по сравнению с таковыми у больных со стабильной.

При аналогичной форме стенокардии Н. Н. Середюк и И. П. Вакалюк (1985) также наблюдали более высокую агрегационную активность тромбоцитов по сравнению с таковой у больных стабильной стенокардией напряжения, однако агрегация занимала более продолжительное время. Деагрегация была значительно сниженной. Особенно резко эти изменения были выражены у больных прогрессирующей стенокардией с трансформацией последней в инфаркт миокарда.

Иные данные были получены при изучении показателей гемостаза у больных спонтанной и вариантной стенокардией. I. I. Dalal с соавторами (1982) не обнаруживали особых различий в количестве тромбоцитов и их агрегации в венечной артерии, венечном синусе и периферической крови у больных стабильной, нестабильной и вариантной стенокардией.

Агрегация тромбоцитов в сосудистом русле была повышенной во время возникновения спонтанной или спровоцированной эргометрином ишемии. К. Такахага с соавторами (1984) у больных вариантной стенокардией (стенокардией Принцметала) одновременно определяли уровень катехоламинов в плазме и агрегацию тромбоцитов. Агрегационная способность тромбоцитов у таких больных была ниже, чем у лиц со стенокардией напряжения, однако концентрация адреналина и норадреналина в плазме была более высокой.

Отрицательная корреляция между концентрацией катехоламинов в плазме и АДФ-агрегацией тромбоцитов была достоверной. Высказано предположение, что при вариантной стенокардии снижение агрегации тромбоцитов может быть связано с повышением концентрации катехоламинов.

Об активации свертывающей системы крови при нестабильной стенокардии по сравнению со стабильной свидетельствует также увеличение уровня фибринопептида А в венозной крови, хотя различий в концентрации тромбоцитарного фактора 4,  $\beta$ -тромбоглобулина, метаболита тромбоксана  $A_2$ -тромбоксана  $B_2$  и метаболита простаглицлина 6-кето-простаглицлина не наблюдается (P. Theoux с соавт., 1987). Повышение тромбоксана  $B_2$  при провокации болевого синдрома у больных нестабильной стенокардией при электрокардиостимуляции, холодной пробой или изометрической нагрузкой наблюдается редко, по данным P. D. Hirsh с соавторами (1983), — у 5 из 52 больных.

В. Н. Вершинин с соавторами (1982) при нестабильной стенокардии без выделения отдельных ее форм обнаруживал увеличение вязкости крови, спонтанной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, высокий прирост антигепариновой активности в процессе агрегации тромбоцитов.

Наконец, заслуживает внимания работа С. В. Шалаева с соавторами (1988), в которой приведены данные об изменении функциональной активности тромбоцитов у больных с впервые возникшей стенокардией. При нестабильном ее течении по сравнению со стабильным функция тромбоцитов (АДФ- и коллаген-агрегация) была снижена.

Из приведенных выше, а также других, в том числе клинических, данных, очевидно, что нестабильная стенокардия неоднородна по этиологии, патогенезу и характеру изменений системы гемостаза. Прямым продолжением стабильной стенокардии напряжения следует, очевидно, считать лишь нестабильную прогрессирующую стенокардию напряжения. При сравнении этих двух форм стенокардии по индексу тромбофилии и по другим показателям гемостаза выявляется четкая взаимосвязь дестабилизации стенокардии с более выраженной активацией тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, носящая довольно стойкий характер и не изменяющаяся в процессе лечения без использования антикоагулянтов и тромболитических препаратов (А. И. Грицюк, Н. В. Сопина, 1970, 1971, 1974). Очевидно, при этой форме стенокардии следует в первую очередь думать об участии внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования в развитии заболевания.

У больных хронической ИБС (стабильной стенокардией) с возрастом увеличиваются признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза (Е. В. Фенюк, 1968; М. А. Гуревич и О. Н. Левантовская, 1968; А. И. Грицюк, 1973; Д. Ф. Чеботарев с соавт., 1973, 1974; Н. В. Сопина, 1975; И. И. Пархотик, 1976; Н. Sassa с соавт., 1975, и др.).

Характер изменений показателей ТЭГ у больных коронарным атеросклерозом старших возрастных групп в значительной мере определяется состоянием липидного обмена, в частности, типом липопротеидемии (А. Н. Коваленко, 1979; О. В. Коркушко, А. Н. Коваленко, 1988). Наиболее неблагоприятные сдвиги в системе свертывания крови выявляются при гиперлиппротеидемии II типа, которая регистрируется чаще у больных в возрасте до 50 лет; более благоприятные (с большой скоростью ретракции и фибринолиза) — при гиперлиппротеидемии IV типа, которая преобладает у больных старшего возраста.

У больных коронарным атеросклерозом пожилого возраста по сравнению с молодыми наблюдается выраженная латентная активация системы свертывания крови, так как у них повышается не только уровень фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, но и концентрация комплексов мономерного фибрина с фибриногеном и продуктов деградации фибриногена-фибрина, что указывает на избыточный тромбогенез (О. В. Коркушко, А. Н. Коваленко, 1980, 1988). Проведенные авторами исследования показали, что, в отличие от здоровых людей пожилого возраста, у которых сохра-

няется высокий уровень протеолитической активности на фоне умеренного повышения тромбообразующих свойств крови, у больных коронарным атеросклерозом того же возраста активация системы свертывания с высоким уровнем фибриногена и фибрин-мономерных комплексов сочетается с выраженным ослаблением фибринолитической активности крови. Депрессия фибринолиза обусловлена двумя основными причинами: 1) снижением содержания активаторов плазминогена и плазмина и 2) повышением содержания антиактиваторов плазминогена, плазминогена и антиплазминов.

Функциональное состояние гемокоагуляции и фибринолиза у пожилых больных коронарным атеросклерозом изучалось в условиях пороговой физической нагрузки на велоэргометре и пробы с локальным венозным застоем (О. В. Коркушко, А. Н. Коваленко, 1981, 1988; А. Н. Коваленко, 1982).

У больных коронарным атеросклерозом пожилого возраста пороговая физическая нагрузка, усиленная состояние гиперкоагуляции крови, не приводила к наблюдаемому обычно у здоровых людей повышению уровня общей фибринолитической активности крови. Небольшое увеличение активности плазмина, активатора плазминогена, скорости активации плазминогена у них полностью нейтрализовалось возрастанием содержания ингибиторов фибринолиза — антиактиваторов и медленных антиплазминов. Резко сниженным был также фибринолитический резерв при пробе с локальным застоем (манжеточной пробе). Если у здоровых людей пожилого возраста фибринолитический резерв сохранялся примерно таким же, как у молодых, хотя более значительным был природный ингибиторов фибринолиза, то у больных коронарным атеросклерозом аналогичные по направленности сдвиги в активаторном звене (повышение уровня плазмина, проактиваторов плазминогена, скорости активации плазминогена) были намного менее выраженными и им сопутствовало более высокое повышение уровня медленных антиплазминов.

Из приведенных данных, заключают авторы, следует, что у больных коронарным атеросклерозом пожилого возраста несостоятельны механизмы, обеспечивающие регуляцию основных гемостатических функций — коагуляции и фибринолиза. Атеросклероз является причиной серьезных нарушений гемокоагуляционных процессов, происходящих в крови и сосудистой стенке, которые составляют важное патогенетическое звено в развитии тромботических осложнений при данном заболевании.

Это заключение подтверждается также характером изменений тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных стабильной стенокардией различных возрастных групп (А. И. Грицюк, 1987).

У больных стенокардией с возрастом плазменное и тромбоцитарно-плазменное звенья системы гемостаза изменяются так же, как у практически здоровых, однако выраженность их более значи-

тельна. Речь идет о повышении свертываемости и снижении фибринолитической активности плазмы, увеличении адгезивной, уменьшении дезагрегационной и фибринолитической активности тромбоцитов, снижении по ряду показателей коагуляционного потенциала пластинок. Тромбофилический потенциал в большей степени, чем у здоровых, с возрастом повышается, однако не столько за счет тромбоцитарных, сколько за счет нетромбоцитарных, т. е. плазменных факторов.

**Инфаркт миокарда.** Большое внимание исследователей к изучению характера изменений системы гемостаза при инфаркте миокарда обусловлено несколькими моментами: 1) участием различных звеньев системы гемостаза в процессах внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, изменения которых могут привести к обтурирующему коронаротромбозу — основной причине инфаркта миокарда; 2) наличием внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования в перинфарктной зоне, что приводит к частому распространению некротической зоны и возникновению рецидивов инфаркта миокарда; 3) распространенностью тромбоэмболических осложнений при этом заболевании; 4) развитием в различные периоды инфаркта миокарда, особенно при истинном кардиогенном шоке ДВС-синдрома.

Острый инфаркт миокарда характеризуется теми же изменениями свертываемости крови и фибринолиза, что и выраженный атеросклероз венечных артерий сердца с приступами стенокардии. С самого начала заболевания и более или менее стабильно в течение всего периода инфаркта миокарда (8 нед) регистрируется гиперкоагуляция крови за счет повышенного содержания фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, сниженного содержания гепарина и антитромбинов, а также угнетение фибринолиза вследствие повышенного содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов (А. И. Грицюк, 1969, 1970, 1971—1975, 1984; В. А. Люсов с соавт., 1970, 1971, 1976, 1977; П. Е. Лукомский с соавт., 1971, 1974; В. Г. Петрусь, 1974, 1975; В. М. Живодеров с соавт., 1975; V. Chepelak, 1974; Н. D. Vruhn с соавт., 1974).

Гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза в наибольшей степени выражены в первые часы и сутки заболевания, на 3-й день несколько ослабевают, возвращаясь к исходным величинам на 5—7-й день и сохраняясь более или менее стабильно впоследствии (рис. 13).

В части случаев в 1-е сутки инфаркта миокарда наблюдаются отклонения от нормы или явления компенсаторной гипокоагуляции крови и активации фибринолиза (Е. И. Чазов, 1963; А. И. Грицюк, 1969—1971, 1975, 1984; В. Г. Петрусь, 1974, 1975; F. E. Smyrkiotis с соавт., 1959), хотя выражены они незначительно и лишь по отдельным показателям (рис. 14, 15).



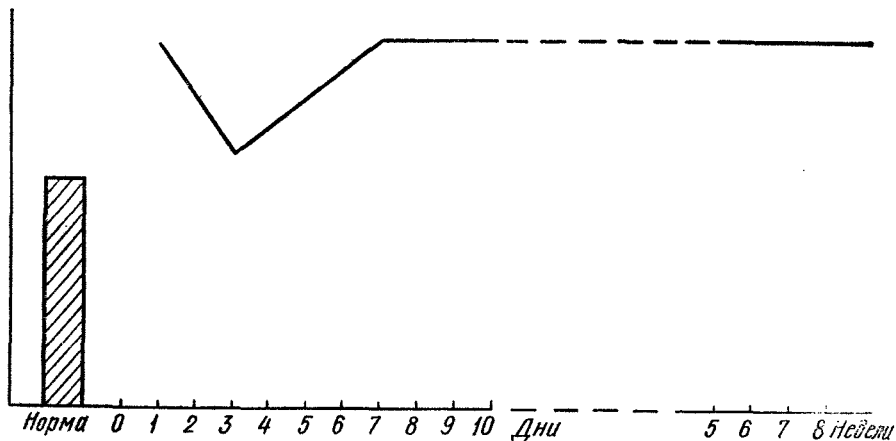


Рис. 13. Динамика индекса тромбофилии плазмы крови при остром инфаркте миокарда

Среди показателей фибринолиза особое внимание обращает на себя значительное увеличение содержания в крови антиплазминов и толерантности крови к плазмину.

Более значительно, чем при стенокардии, повышается уровень фибриногена и продуктов деградации фибриногена-фибрин (Е. И. Иконникова с соавт., 1989; W. Cristal, 1980). Пик повышения

Рис. 14. Частота изменений показателей коагулограммы плазмы крови в первые сутки инфаркта миокарда

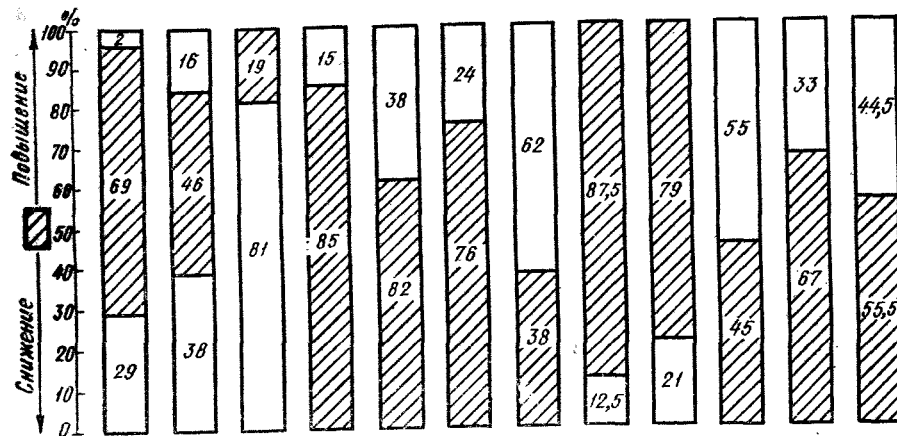
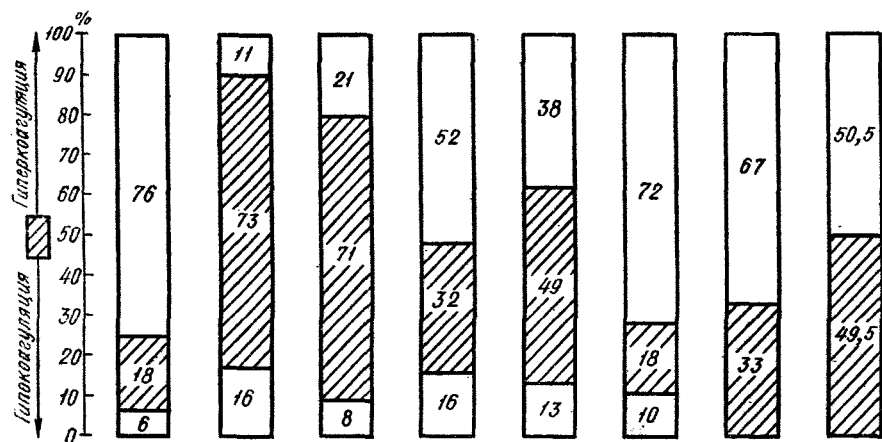


Рис. 15. Частота изменений показателей фибринолитической системы плазмы крови в первые сутки инфаркта миокарда

концентрации фибриногена отмечается на 3—5-й день болезни. Хотя корреляции между максимальным уровнем фибриногена и характером течения инфаркта миокарда не наблюдается, однако летальный исход, повторный инфаркт, кардиогенный шок чаще возникают при высоком начальном уровне фибриногена (W. Cristal, 1980). Отмечается прямая корреляционная зависимость между повышением уровня продуктов деградации фибриногена-фибрин и тяжестью инфаркта миокарда: у больных трансмуральным инфарктом миокарда он выше, чем у больных нетрансмуральным (Е. И. Иконникова с соавт., 1989).

К пусковым механизмам гиперкоагуляционных сдвигов у больных острым инфарктом миокарда Д. М. Зубаиров с соавторами (1981) относят поступление из некротизированного участка тканевого тромбопластина.

Как у больных атеросклерозом и хронической ИБС, у больных инфарктом миокарда гиперкоагуляция крови и угнетение фибринолиза в большей степени выражены в вечерние и ночные часы (Р. М. Заславская с соавт., 1973, 1974) или в поздние утренние и вечерние часы (К. Г. Адамян с соавт., 1980), что совпадает с учащением случаев инфаркта миокарда в это время.

Нами (А. И. Грицюк, В. Г. Петрусь, 1977) сопоставлялись изменения гемокоагуляции крови и фибринолиза у больных трансмуральным и крупноочаговым инфарктом миокарда в первые 12 ч, на 2-е — 3-и, 5—7-е сутки и на 5—7-й неделе заболевания. В первые 12 ч заболевания были выявлены признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза, которые были одинаково выражены у больных трансмуральным и крупноочаговым инфарктом мио-

карда по всем показателям ТЭГ, по времени свертывания крови, индексу Квика, уровню фибриногена, тромбиновому индексу, антигепариновой активности, фибринолитической активности плазмы и ее эуглобулиновой фракции, содержанию ингибиторов активации плазминогена. Однако по ряду показателей (время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, содержание фибринстабилизирующего фактора и гепарина) гиперкоагуляция крови была более выражена у больных крупноочаговым инфарктом миокарда. Спонтанный фибринолиз в меньшей мере был угнетен при крупноочаговом инфаркте миокарда, сопровождаясь значительным повышением активаторов плазминогена и одновременно антиплазминов.

Таким образом, у больных крупноочаговым инфарктом миокарда в сравнении с трансмуральным в первые 12 ч заболевания были больше выражены признаки гиперкоагуляции крови. Об этом свидетельствует также достоверное различие индекса тромбофилии в сторону большего увеличения при крупноочаговом ( $22 \text{ ед.} \pm \pm 0,33 \text{ ед.}$ ), чем при трансмуральном инфаркте миокарда ( $20,7 \text{ ед.} \pm \pm 0,39 \text{ ед.}$  при норме  $14,1 \text{ ед.} \pm \pm 0,25 \text{ ед.}$ ).

На 2—3-й день заболевания значительно ослаблялись признаки гиперкоагуляции крови, более выраженные при трансмуральном инфаркте миокарда. При этой форме заболевания гиперкоагуляцию крови регистрировали лишь по показателям «t» и «E», ТЭГ показатели «i» и «Ci» не отличались от нормы, а показатели «R» и «K» указывали на гипокоагуляцию крови. У больных крупноочаговым инфарктом миокарда по показателям «MA» и «E» ТЭГ гиперкоагуляция оставалась, все остальные показатели нормализовались. При обеих формах инфаркта миокарда гипокоагуляция крови выявлялась по показателям общей свертывающей активности крови (времени свертывания, времени рекальцификации и толерантности плазмы к гепарину), а при трансмуральном инфаркте миокарда также по содержанию гепарина (которое было в пределах нормы при крупноочаговом). Оставалось повышенным содержание фибриногена и фибринстабилизирующего фактора. На 5—7-е сутки болезни достоверные различия были выявлены лишь по показателю «Ci» ТЭГ (увеличение при трансмуральном и норма при крупноочаговом инфаркте миокарда). По времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, толерантности плазмы к гепарину и гепарин крови у больных трансмуральным инфарктом миокарда продолжали регистрировать гипокоагуляцию крови; у больных крупноочаговым инфарктом миокарда эти показатели нормализовались. В последней группе достоверно выше были тромбиновый индекс и уровень фибриногена, в обеих группах оставался одинаково повышенным уровень фибрин-мономерных комплексов, более значительно увеличилось содержание фибринстабилизирующего фактора, повысилась антигепариновая активность (выше нормы при трансмуральном и до нормы при крупно-

очаговым инфаркте миокарда). При некоторой наклонности к более выраженной в этот период обследования гиперкоагуляции крови у больных крупноочаговым инфарктом миокарда угнетение фибринолиза было более значительным у больных трансмуральным инфарктом миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное по сравнению с нормой угнетение фибринолиза в последней группе больных по всем трем показателям общей фибринолитической активности крови (при крупноочаговом инфаркте миокарда только по показателю фибринолиза эуглобулиновой фракции плазмы), более значительное повышение уровня антиплазминов.

Таким образом, и в этот период обследования наблюдались разнонаправленные изменения свертываемости крови и фибринолиза при крупноочаговом (более выраженные признаки гиперкоагуляции крови и менее выраженные признаки угнетения фибринолиза) и трансмуральном (менее выраженные признаки гиперкоагуляции крови и более выраженные признаки угнетения фибринолиза) инфаркте миокарда. В связи с этим индекс тромбофилии был одинаково повышен у больных обеих групп (соответственно до  $16,5 \pm \pm 0,28$  и  $16,7 \pm \pm 0,3$ ).

К 5—7-й неделе заболевания возвращались изменения и различия, характерные для больных трансмуральным и крупноочаговым инфарктом миокарда в самом начале заболевания, т. е. наблюдалось дальнейшее нарастание признаков гиперкоагуляции крови, более выраженное во второй группе. Гиперкоагуляцию крови снова регистрировали по всем 7 показателям ТЭГ (при трансмуральном инфаркте миокарда только по 5 показателям), по всем 10 показателям коагулограммы (при трансмуральном инфаркте миокарда только по 6 показателям). Гиперкоагуляция крови была достоверно более выраженной при крупноочаговом инфаркте миокарда по сравнению с трансмуральным по таким показателям, как время рекальцификации плазмы, индекс Квика, содержание фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и гепарина, тромбиновый индекс, антигепариновая активность. Фибринолиз был угнетен у больных обеих групп с большей тенденцией к меньшему содержанию ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов у больных крупноочаговым инфарктом миокарда. При обеих формах инфаркта миокарда ранее повышенное содержание в крови активаторов плазминогена и плазмина исчезло.

Следует отметить, что выраженность гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза на 5—7-й неделе заболевания как при трансмуральном, так и при крупноочаговом инфаркте миокарда хотя и была более значительной по сравнению с таковой на 5—7-й день, но не достигла той степени, которая наблюдалась в первые 12 ч, т. е. была меньшей. Индекс тромбофилии в обеих группах был одинаково повышен (соответственно  $18,7 \pm \pm 0,33$  и  $18,9 \pm \pm 0,34$ ) по сравнению с нормой (1), в меньшей степени по сравнению с нача-

лом заболевания и в большей степени по сравнению с 5—7-м днем обследования.

Таким образом, в изменениях свертывающей и фибринолитической систем крови в различные периоды течения трансмурального и крупноочагового инфаркта миокарда имеются определенные различия. При трансмуральном инфаркте миокарда свертываемость крови менее повышена, а фибринолиз более угнетен; при крупноочаговом инфаркте миокарда, наоборот, свертываемость крови более повышена, а фибринолиз менее угнетен. Это в определенной степени можно объяснить различием в формировании при этих формах ДВС-синдрома. При крупноочаговом, как менее тяжелом, инфаркте миокарда доминирует I фаза (фаза гиперкоагулемии), при трансмуральном, как более распространенном и более тяжелом, инфаркте миокарда синдром ДВС прогрессирует с тенденцией к растущему преобладанию II фазы.

Особый интерес, как и при хронической ИБС, представляет детальное изучение тромбоцитарного звена гемостаза, так как тромбоциты играют важную роль в начальных стадиях формирования внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Большинство авторов изучали различные аспекты адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов. При этом получены довольно противоречивые данные. Одни авторы (Ю. Б. Белоусов, 1971, 1973; В. А. Люсов, 1974, 1976; I. R. O'Brien с соавт., 1966; F. Dreifuss, J. Zahavi, 1973; L. Faenza, A. Zioli, 1976; В. Letae с соавт., 1980) указывали на повышение не только адгезивной, но и агрегационной активности тромбоцитов. Другие (Н. Г. Меликян с соавт., 1981; Р. Mehta, J. Mehta, 1978; Т. F. Rohrer, 1978; J. Knudsen с соавт., 1979; U. G. Daniel с соавт., 1983) отмечали понижение агрегационной функции при воздействии на разные индукторы.

Л. Т. Малая с соавторами (1987) изучали АДФ-агрегацию тромбоцитов и их чувствительность к простациклину. У больных с несложным течением инфаркта миокарда по сравнению со здоровыми обнаружено повышение агрегационной активности тромбоцитов при увеличенной их чувствительности к простациклину, более выраженное к началу 2-й недели заболевания. М. Ш. Какулия и В. М. Панченко (1987), наоборот, в острый период инфаркта миокарда обнаруживали снижение числа тромбоцитов, их агрегационной активности, антигепариновой активности тромбоцитов и повышенную антигепариновую активность плазмы. Как и З. С. Баркаган с соавторами (1973), авторы относят эти изменения к «тромбоцитопатии потребления».

В нашей лаборатории агрегационную активность тромбоцитов изучали Н. В. Сопина (1987) и А. И. Ивашковский (1987).

Н. В. Сопина (1987) показала, что у больных мелко- и крупноочаговым инфарктом миокарда на фоне некоторого увеличения числа тромбоцитов и повышения их адгезивности (только при мел-

кочаговым инфаркте миокарда) отмечалось снижение степени АДФ-агрегации (при мелкоочаговом инфаркте миокарда), скорости образования тромбоцитарных агрегатов и степени дезагрегации (при крупно- и мелкоочаговом инфаркте миокарда). Тромбин-агрегация тромбоцитов была снижена у больных крупноочаговым инфарктом миокарда, а скорость агрегации и дезагрегации — также у больных мелкоочаговым инфарктом миокарда. Серотонин-агрегация оказалась повышенной при сниженной дезагрегации у больных крупноочаговым инфарктом миокарда. Снижение способности тромбоцитов к агрегации нами, так же, как и другими авторами (З. С. Баркаган с соавт., 1973; М. Ш. Какулия и В. М. Панченко, 1987), рассматривается как следствие внутрисосудистой активации тромбоцитов и развития «тромбоцитопатии потребления» с использованием наиболее активных тромбоцитов.

Как показали результаты наших исследований (А. И. Грицюк, 1987), в группе больных инфарктом миокарда наиболее выраженную агрегацию тромбоцитов демонстрируют серотонин и тромбин, менее выраженную — АДФ, коллаген и ристоминин. При регистрации каждого вида агрегации тромбоцитов у больных в первые сутки заболевания можно выделить 3 типа реакций: повышенную, сниженную и нормальную агрегацию.

При расчете показателей агрегационной и дезагрегационной активности агрегатограмм выявляется неодинаковая направленность изменений со следующими основными вариантами: нормальные показатели агрегации и дезагрегации, повышенные показатели агрегации и сниженные показатели дезагрегации, нормальные или пониженные показатели агрегации в сочетании с повышенными или сниженными показателями дезагрегации, снижение агрегационной активности при нормальной дезагрегационной активности пластинок. При изучении агрегационной функции тромбоцитов необходимо учитывать различные показатели агрегатограмм и комплексно их оценивать по показателям не только агрегационной, но и дезагрегационной активности.

Подробное исследование тромбоцитарного звена гемостаза в острый (первая неделя) период инфаркта миокарда было проведено А. И. Ивашковским (1987). Как показали полученные результаты, в первые 12 ч заболевания (исходные данные) тромбоциты обладают выраженной в большей или меньшей степени, по различным показателям, свертывающей и фибринолитической активностью. При этом на фоне некоторого снижения общего их числа повышается адгезивная способность и появляются характерные изменения кривой АДФ-агрегации: увеличение степени агрегации и значительное угнетение дезагрегации, в то время как время агрегации увеличивается, а скорость снижается. Таким образом, повышение агрегационной активности тромбоцитов выражено в основ-

ном за счет нарушения (замедления, угнетения) процесса дезагрегации.

Свертывающий потенциал тромбоцитов в этот период был связан с повышением (в сравнении с показателем у здоровых) активности фактора 3 тромбоцитов, их тромбопластической и фибринстабилизирующей активности. Данные изучения ТЭГ показали, что тромбоциты таких больных сохраняют присущую им в норме и в той же степени выраженную свертывающую активность во всех трех фазах свертывания крови — тромбопластино-, тромбино- и фибринообразования.

Результаты исследования коагулограммы показали, что тромбоциты у больных в первые 12 ч заболевания обладают выраженной общей свертывающей активностью, фибриногеноподобной и антигепариновой активностью; в них появляется отсутствовавшая в норме проакцелериновая и тромбиноподобная (или антитромбинингибиторная) активность.

Таким образом, тромбоциты обладают более высокой свертывающей и более низкой антикоагулянтной активностью, чем у здоровых.

Если учесть, что приведенные изменения (даже в пределах нормальных величин) наблюдались на фоне гиперкоагуляционных сдвигов в бестромбоцитной плазме, т. е. были однонаправленными (некорректируемыми), то можно сделать вывод, что тромбоциты значительно усиливают суммарный гиперкоагуляционный тромбоцитарио-плазменный потенциал и способствуют усилению признаков тромбофилии.

Описанные изменения свертывающей и антикоагулянтной активности тромбоцитов в первые 12 ч развития инфаркта миокарда протекали на фоне угнетения фибринолиза, повышения содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов как в бестромбоцитной, так и в тромбоцитной плазме. И хотя тромбоциты практически не теряли свой фибринолитический потенциал (или теряли не во всех случаях), его было недостаточно для ликвидации угнетения фибринолиза в тромбоцитной плазме.

Эти изменения еще в большей степени усиливали тромбофилический потенциал и тромбоцитов, и тромбоцитной плазмы, способствовали внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию.

На 2-е — 3-и и 5—7-е сутки течения инфаркта миокарда без назначения препаратов антикоагулянтного и фибринолитического действия, по данным ТЭГ (в оба периода в бестромбоцитной и тромбоцитной плазме) и коагулограммы (на 2-е — 3-и сутки в тромбоцитной плазме) в основном сохранялись те же изменения с нарастанием свертывающей активности тромбоцитов. Таким образом, тромбофилические тенденции со стороны тромбоцитов в течение

всего острого периода инфаркта миокарда оставались выраженными.

Приведенные изменения четко регистрировали суммарные показатели — тромбоэластографический, коагуляционный и фибринолитический индексы.

На основании проведенных исследований сделано следующее заключение. Первая неделя инфаркта миокарда характеризуется нарушением свертывающей активности тромбоцитов за счет повышения адгезивности, степени агрегации и значительного угнетения дезагрегации, а также увеличением активности фактора 3 тромбоцитов, их тромбопластической и фибринстабилизирующей активности, наряду с повышением тромбопластино-, тромбино- и фибринообразования на фоне угнетения фибринолиза. Для определения выраженности тромбофилического (предтромботического) состояния в острый период инфаркта миокарда, степени участия в его формировании тромбоцитарного звена гемостаза и контроля за лечением наряду с определением адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов необходимо исследование их свертывающей и фибринолитической активности. Наиболее информативными являются такие показатели, как толерантность плазмы к гепарину, уровень фибриногена, гепарина, тромбиновый индекс, фибринолиз эуглобулиновой фракции в бестромбоцитной и тромбоцитной плазме.

Для этих же целей можно использовать определение тромбоэластографических и коагуляционных индексов свертывающей и фибринолитической активности бестромбоцитной и тромбоцитной плазмы.

Как уже указывалось ранее, в процессах тромбо- и атерогенеза значительную роль играют нарушение спектра липопротеидов плазмы крови и повышение функциональной активности тромбоцитов, в частности их агрегационной активности (А. Н. Климов, 1981; D. Steinberg, 1983; S. Heptinstall, J. R. Mitchel, 1984, и др.). При сопоставлении агрегационной способности тромбоцитов (АДФ- и адреналин-агрегации), липидного состава тромбоцитов и плазмы крови у больных острым инфарктом миокарда выявлены определенные закономерности (Е. Н. Болотова с соавт., 1986; Е. Н. Болотова, 1988).

У больных инфарктом миокарда агрегационная активность возрастает с увеличением срока заболевания (1—7-е сутки), что может быть обусловлено увеличением содержания холестерина в тромбоцитах и снижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности в плазме крови. Отмечена связь более высокой агрегационной способности тромбоцитов больных инфарктом миокарда по сравнению со стабильной стенокардией напряжения с низким удельным весом в них фосфатидилхолина.

У больных инфарктом миокарда с III и IV типами гиперлипидемии, а также с гипоальфахолестеринемией агрегационная способность тромбоцитов выше, чем у таких больных с нормолипидемией, что приводит к учащению случаев осложнений заболевания (аритмии, острая сердечная недостаточность, рецидив и др.) и нарушений липопротеидного спектра плазмы крови, проявляющихся увеличением концентрации холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, общего холестерина и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. У больных осложненным инфарктом миокарда агрегационная способность тромбоцитов выше, чем у больных с неосложненным течением, что связано с более низкой долей фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина тромбоцитов, чем у больных неосложненным инфарктом миокарда. У больных инфарктом миокарда, развившимся на фоне впервые возникшей стенокардии, агрегационная способность тромбоцитов ниже, чем у больных с повторными инфарктами миокарда, что сопровождается снижением частоты осложнений заболевания и сопряжено с более низкой концентрацией триглицеридов в плазме крови (Е. Н. Болотова, 1988).

При электронно-микроскопическом исследовании ультраструктуры тромбоцитов (А. М. Барсуков, 1988) в первые сутки трансмурального инфаркта миокарда выявлены признаки выраженной активации пластинок, проявляющейся появлением в кровотоке молодых гипергранулированных форм и стабильных тромбоцитарных микроагрегатов.

Значительные изменения претерпевает также эритроцитарное звено гемостаза.

Исследования В. А. Люсова с соавторами (1978) показали, что у больных инфарктом миокарда повышены агрегация эритроцитов и гидродинамическая прочность образующихся агрегатов. Механизм повышения агрегации эритроцитов связан с появлением в крови комплексов фибриногена с фибрин-мономерами и продуктами их распада. Повышение агрегации эритроцитов и снижение их способности к дезагрегации обнаруживали также I. Dormandy с соавторами (1982).

Нами (А. И. Грицюк, 1981, 1983, 1984; Н. В. Иванова, 1981; А. И. Грицюк с соавт., 1982, 1983, 1986) проведено комплексное изучение эритроцитарного звена гемостаза в острый (первая неделя) период мелко- и крупноочагового инфаркта миокарда.

В первые сутки развития мелкоочагового инфаркта миокарда в плазме крови больных преобладали признаки гиперкоагуляционных изменений вследствие высокой прокоагулянтной и низкой антикоагулянтной активности. Наряду с этим наблюдались признаки как умеренного снижения, так и повышения фибринолитической активности плазмы. Снижение фибринолиза было связано с уменьшением содержания в плазме проактиваторов плазминогена, повы-

шением фибринолиза — с уменьшением содержания в плазме ингибиторов проактиваторов плазминогена.

В условиях гиперкоагуляции в плазме снижалась по сравнению с нормой прокоагулянтная, тромбиноподобная и антигепариновая активность эритроцитов, хотя их общая свертывающая способность, по данным ТЭГ, сохранялась высокой. При этом повышалась агрегационная активность эритроцитов.

В этот период заболевания эритроциты оказывали угнетающее действие на общую фибринолитическую активность плазмы за счет снижения в них проактиваторов плазминогена. Эти изменения в целом были незначительными, так как регистрировались не чаще чем в 28 % случаев.

На 2-е — 3-и сутки заболевания продолжали сохраняться признаки гиперкоагуляции в плазме вследствие повышенной ее прокоагулянтной активности. Повышалась в плазме активность антикоагулянтов, в результате чего нормализовалось содержание гепарина. Уменьшались также явления депрессии фибринолиза, что приводило к нормализации общей фибринолитической активности и отдельных компонентов фибринолиза (проактиваторов плазминогена и их активаторов), уровень которых в 1-е сутки был снижен.

Продолжали сохраняться в основном те же, что и в 1-е сутки заболевания, изменения свертывающей активности эритроцитов, хотя нормализовалась сниженная ранее их фибринстабилизирующая активность. Нормализовались также антигепариновая и тромбиноподобная активность, что приводило к достоверному повышению свертывающего потенциала эритроцитов, продолжала нарастать агрегационная способность эритроцитов. Одновременно с этим сохранялись некоторые признаки ингибирующего влияния эритроцитов на общую фибринолитическую активность плазмы с нормализацией в них количества проактиваторов плазминогена и их ингибиторов.

На 5—7-е сутки заболевания продолжала регистрироваться достаточно высокая общая свертывающая и прокоагулянтная и низкая антикоагулянтная активность плазмы. Агрегационные свойства эритроцитов повышались еще в большей степени. Одновременно с этим регистрировалось довольно частое (в 50 % случаев) снижение общей фибринолитической активности плазмы. Усиление депрессии фибринолиза было связано со значительным уменьшением в плазме проактиваторов плазминогена и с нередким (в 25 % случаев) увеличением их ингибиторов.

В этот период повышалась общая свертывающая активность эритроцитов. В них регистрировалась АС-глобулиновая, фибринстабилизирующая, тромбиноподобная и антигепариновая активность. Последняя превышала норму и данные всех предыдущих периодов. Скорость агрегации эритроцитов была повышена в боль-

шей степени, чем в предыдущие периоды. Фибринолиз под влиянием эритроцитов не изменялся, т. е. эритроциты утрачивали способность его ингибировать.

На 5—7-й неделе заболевания продолжала сохраняться высокая прокоагулянтная и низкая антикоагулянтная активность плазмы. Фибринолитическая активность нормализовалась за счет перераспределения проактиваторов (снижение) и активаторов (повышение) плазминогена.

Общая свертывающая активность эритроцитов в этот период развития мелкоочагового инфаркта миокарда продолжала повышаться, хотя не достигала регистрируемых в норме величин. Была выражена тромбопластиновая активность, активность протромбинового комплекса, антигепариновая активность, сохранялась высокая агрегационная способность эритроцитов. На процессы фибринолиза, как и в предыдущий период исследования, эритроциты влияния не оказывали.

Таким образом, у большинства больных мелкоочаговым инфарктом миокарда в течение всего острого периода наблюдалась гиперкоагуляция в плазме крови, обусловленная высокой прокоагулянтной и низкой антикоагулянтной активностью, с признаками депрессии фибринолиза. Одновременно с этим снижалась общая свертывающая, прокоагулянтная, тромбиноподобная и антигепариновая активность эритроцитов, вследствие чего уменьшалась степень тромбофилических изменений в крови и снижался риск возникновения внутрисосудистого тромбообразования. Агрегационная активность эритроцитов в течение всего периода заболевания все же оставалась повышенной. Можно считать, что изменение коагулологической активности эритроцитов в сторону снижения их свертывающего потенциала в течение всего периода мелкоочагового инфаркта миокарда и в сторону повышения их фибринолитического (снижения антифибринолитического) потенциала, начиная с 5—7-го дня заболевания, в определенной степени носит компенсаторно-приспособительный характер и направлено на уменьшение гиперкоагуляционных сдвигов с целью восстановления измененного плазменного гемостаза.

У больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда на фоне выраженных признаков гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза во все периоды обследования свертывающая активность эритроцитов регистрировалась сниженной, т. е. было выражено уменьшение или отсутствие в эритроцитах факторов, повышающих общую свертывающую активность плазмы: тромбопластической, протромбиновой, АС-глобулиновой, фибриногеноподобной, фибринстабилизирующей, тромбиноподобной и антигепариновой активности. Благодаря этому суммарный эритроцитарно-плазменный коагуляционный потенциал не увеличивался.

Несмотря на это, агрегационная активность эритроцитов во все периоды оставалась значительно повышенной как по скорости, так и по глубине агрегации.

Эритроциты больных крупноочаговым инфарктом миокарда утрачивали наблюдаемую в норме способность угнетать фибринолитическую активность, т. е. и по этим данным они не способствовали усилению тромбофилических изменений суммарного эритроцитарно-плазменного коагуляционного потенциала.

Таким образом, изменение свертывающей и фибринолитической активности эритроцитов при остром крупноочаговом инфаркте миокарда характеризуется компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на восстановление нарушенных процессов равновесия в системе гемостаза. Однако в условиях выраженной гиперкоагуляции в плазме крови эти реакции следует считать недостаточными для восстановления нарушенного равновесия.

Сравнивая изменения свертывающих и фибринолитических свойств плазмы и эритроцитов у больных крупно- и мелкоочаговым инфарктом миокарда, можно отметить одинаковую их направленность, хотя при мелкоочаговом инфаркте миокарда способность эритроцитов повышать свертываемость и угнетать фибринолиз снижена в меньшей степени, чем при крупноочаговом. Это, в общем, объясняется различной тяжестью течения того и другого заболевания. Более тяжелое течение острого крупноочагового инфаркта миокарда сопровождается более выраженными компенсаторно-приспособительными реакциями эритроцитарного звена гемокоагуляции.

Проведенные в нашей лаборатории (П. А. Ангелуца, 1986) исследования плазменно-эритроцитарного звена гемостаза у больных острым инфарктом миокарда с различным характером течения (неосложненным и осложненным) позволили установить следующие закономерности.

В плазме больных с неосложненным течением острого инфаркта миокарда по большинству показателей и в значительной степени были выражены признаки гиперкоагуляции (повышалась толерантность плазмы к гепарину, потребление протромбина, содержание проакцелерина, фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, фибринстабилизирующего фактора, в 38—54 % случаев снижалось содержание гепарина в крови). В целом изменения плазменного гемостаза, по данным коагуляционных индексов свертывающей активности плазмы, были направлены в сторону гиперкоагуляции, а тромбоэластографические индексы свертывающей активности плазмы в первые 3 дня заболевания были снижены вследствие замедления скорости тромбопластинообразования в плазме. Некоторое повышение фибринолитической активности плазмы, выявляемое по снижению уровня антиплазминов, возможно, носило компенсаторный характер на фоне гиперкоагуляции в плазме.

Свертывающая активность эритроцитов, по данным тромбозаграфин, в первые 12 ч и на 2-е — 3-и сутки заболевания была несколько сниженной за счет уменьшения скорости тромбопластинообразования, но к концу периода исследования тромбоэластографический индекс свертывающей активности гемолизированных эритроцитов почти нормализовался, а интактных — даже превышал аналогичный показатель у здоровых. По данным коагулограммы, эритроциты на протяжении первой недели заболевания сохраняли гиперкоагуляционное влияние на плазменный гемостаз, способствуя повышению общей свертывающей активности плазмы, тромбопластиновой, протромбиновой, проакцелериновой, фибриногенподобной, фибринстабилизирующей, тромбиноподобной, антигепариновой активности, что приводило к некомпенсированному увеличению суммарного эритроцитарно-плазменного потенциала крови. Интактные эритроциты оказывали более выраженное воздействие на свертываемость крови по сравнению с аутогемолизатом вследствие большей фибриногенподобной и фибринстабилизирующей активности. Максимальное повышение коагуляционных индексов свертывающей активности плазмы, гемолизата и интактных эритроцитов наблюдалось на 5—7-е сутки заболевания. Одновременно с этим агрегационная способность эритроцитов в первую неделю заболевания постепенно увеличивалась, достигая максимальных изменений к концу обследования как по скорости, так и по глубине агрегации, причем добавление АДФ в отличие от фибриногена позволило выявить нарушения агрегационных свойств эритроцитов уже в первые 12 ч заболевания. Так же закономерно и достоверно возрастал в динамике обследования агрегационный коэффициент эритроцитов.

Антифибринолитические свойства эритроцитов больных с неосложненным течением заболевания снижались, что, возможно, носило компенсаторный характер на фоне повышения плазменного и эритроцитарного звеньев гемокоагуляционного гемостаза. У большинства больных этой клинической группы регистрировалось повреждение эритроцитарных мембран.

У больных крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным выраженными нарушениями сердечного ритма, в течение первой недели отмечалось повышение свертывающей активности плазмы, обусловленное высокой прокоагулянтной и низкой антикоагулянтной (в основном из-за снижения концентрации гепарина крови) активностью наряду с некоторой активацией фибринолиза, которая, однако, была недостаточной для предотвращения риска развития внутрисосудистого тромбообразования. По сравнению с неосложненным течением инфаркта миокарда показатели коагулограммы носили однонаправленный характер и мало отличались между собой.

На фоне гиперкоагуляции в плазме крови гемолизированные и интактные эритроциты компенсаторно не снижали, а, наоборот, сохраняли и даже увеличивали свой гемокоагуляционный потенциал по большинству изучаемых показателей свертывания, что проявлялось в значительном повышении коагуляционных индексов свертывающей активности во все периоды обследования. По сравнению с первой клинической группой интактные эритроциты обладали в первые 12 ч достоверно большей проакцелериновой активностью и скоростью тромбопластинообразования, на 2-е — 3-и сутки меньшей фибриногенподобной активностью, а свертывающий потенциал гемолизированных эритроцитов по отдельным показателям свертывания существенно не отличался.

При сопоставлении с больными с неосложненным течением заболевания в этой группе больных не выявлено существенных отличий агрегационных свойств эритроцитов, однако в первые 12 ч у больных с неосложненным течением заболевания достоверно чаще по сравнению с нормой повышались скорость и глубина АДФ-индуцированной агрегации, а у больных с пароксизмами мерцательной аритмии или частой экстрасистолической аритмией в этот период заболевания показатели АДФ-агрегации оставались в пределах нормы, зато увеличивалась частота повышения агрегации при добавлении фибриногена.

Как и при неосложненном течении острого инфаркта миокарда, отмечалось уменьшение влияния эритроцитов на процессы фибринолиза, причем на 3-и — 7-е сутки заболевания уровень антиплазминов под воздействием интактных эритроцитов снижался даже в большей степени. Вследствие приема антиаритмических препаратов с мембраностабилизирующим действием повреждение эритроцитарных мембран в первые 3 дня заболевания было менее выражено, чем при неосложненном течении инфаркта миокарда, однако выявлялось более чем у половины обследованных больных.

В целом, по данным коагуляционных и тромбоэластографических индексов свертывающей активности, появление выраженных нарушений ритма сердца у больных крупноочаговым инфарктом миокарда сопровождалось в первые 12 ч и на 2-е — 3-и сутки заболевания некоторым усилением, а на 5—7-е сутки — ослаблением тромбофилических изменений в плазменном и эритроцитарном звеньях гемостаза по сравнению с неосложненным течением болезни.

Течение инфаркта миокарда, осложненного острой левожелудочковой недостаточностью, характеризовалось в основном более выраженными признаками гиперкоагуляции в плазме по данным коагулограммы по сравнению с предыдущими клиническими группами и, соответственно, большим увеличением коагуляционных индексов свертывающей активности плазмы в первые 12 ч и на 5—7-е сутки заболевания. С другой стороны, в начальный период

заболевания тромбоза графический индекс свертывающей активности плазмы в этой группе больных был снижен в большей степени, чем у больных с неосложненным течением заболевания или с выраженными нарушениями ритма сердца вследствие замедления скорости тромболастического и тромбообразования, а в дальнейшем существенно не отличался. Уровень антиплазминов в плазме оставался пониженным.

В то же время свертывающий потенциал гемолизированных и интактных эритроцитов был повышен в большей мере, чем при неосложненном течении заболевания. В первые 12 ч заболевания это было обусловлено относительно большей проакцелериновой, фибриногеноподобной и фибринстабилизирующей активностью эритроцитов, а в дальнейшем только их фибринстабилизирующей активностью. Кроме того, на 5—7-е сутки заболевания фибриногеноподобная активность интактных эритроцитов снова становилась больше, чем при неосложненном течении заболевания. По сравнению со второй клинической группой в первые 12 ч болезни в большей мере под влиянием гемолизата увеличивалось содержание фибриногена, концентрация же фибрин-мономерных комплексов была большей в первые 12 ч и на 2-е — 3-и сутки заболевания под воздействием гемолизированных и во все сроки под влиянием интактных эритроцитов. На 2-е — 3-и и 5—7-е сутки достоверно выше также становилась фибринстабилизирующая активность интактных эритроцитов. В целом, пророст гиперкоагуляции в плазме при добавлении гемолизированных или интактных эритроцитов, по данным коагуляционных индексов свертывающей активности в первые 3 дня заболевания, превышал аналогичный показатель у здоровых, и изменения в эритроцитарном звене гемостаза могут быть расценены не как корригирующие, а как усугубляющие степень тромбофилии в плазме крови. Все же к концу обследования пророст гиперкоагуляции под влиянием эритроцитов несколько снижался по сравнению с нормой, что свидетельствовало о компенсаторном уменьшении свертывающего потенциала эритроцитов на фоне выраженной тромбофилии в плазме крови.

Тромбоза графические индексы свертывающей активности гемолизированных и интактных эритроцитов (ТИСАЭ) у больных с острой левожелудочковой недостаточностью были более высокими, чем при неосложненном течении заболевания во все сроки исследования, однако в первые 12 ч болезни эритроциты не компенсировали сниженную скорость тромболастического и тромбообразования в плазме крови, хотя в дальнейшем величина ТИСАЭ превышала норму.

Все изучаемые показатели агрегации эритроцитов (скорость и глубина АДФ- и фибриноген-индуцированной агрегации эритроцитов, агрегационный коэффициент эритроцитов) были повышены в первые 12 ч заболевания и на протяжении всего последующего

периода обследования, причем в основном в большей степени, чем в других клинических группах. Как и при неосложненном течении заболевания, антифибринолитическая активность эритроцитов по уровню ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов была снижена.

Одной из причин повышения свертывающей активности эритроцитов, очевидно, являлось обнаруженное у большинства больных этой группы повреждение эритроцитарных мембран.

При развитии истинного кардиогенного шока в плазме больных по ряду показателей коагулограммы сохранялись признаки гиперкоагуляции вследствие повышения прокоагулянтной и снижения антикоагулянтной активности. Наряду с этим, с первых 12 ч заболевания отмечались признаки коагулопатии потребления, проявившиеся снижением в плазме по сравнению с нормой протромбинового индекса, содержания проакцелерина и фибриногена по сравнению с таковыми у больных с острой левожелудочковой недостаточностью, а также достоверно большим увеличением по сравнению с показателями у больных других клинических групп содержания фибрин-мономерных комплексов и активности фибринстабилизирующего фактора плазмы. Параллельно снижался тромбоза графический индекс свертывающей активности плазмы вследствие замедления скорости тромболастического и тромбообразования, причем, в отличие от других клинических групп, он в динамике заболевания не увеличивался.

Однако свертывающий потенциал гемолизированных и интактных эритроцитов в изучаемой группе больных оставался высоким. Эритроциты у больных с истинным кардиогенным шоком достоверно часто способствовали повышению общей свертывающей активности плазмы, тромбопластиновой, протромбиновой, проакцелериновой, фибриногеноподобной, фибринстабилизирующей, тромбогеноподобной и антигепариновой активности плазмы, причем коагуляционные индексы свертывающей активности аутогемолизата и интактных эритроцитов были более высокими и обеспечивали больший пророст гиперкоагуляции по сравнению с показателями у здоровых, хотя и не достигали таких величин, как у больных с острой левожелудочковой недостаточностью. Одновременно с этим, по данным тромбоза графии, способность эритроцитов компенсировать гипокоагуляционные изменения в плазме по скорости тромболастического и тромбообразования была снижена в большей мере, чем в других клинических группах, и почти не нарастала в динамике заболевания.

Показатели агрегации эритроцитов в данной группе больных с первых 12 ч заболевания в основном повышались, однако скорость фибриноген-агрегации, а также скорость и степень АДФ-агрегации были достоверно ниже, чем у больных с острой левожелудочковой недостаточностью. В дальнейшем, на 2-е — 3-и сутки заболе-



ания, скорость и глубина агрегации эритроцитов снижались и не отличались от нормальных величин, что, вероятно, было связано с выраженными нарушениями микроциркуляции и выходом из активного кровообращения плотных, недеформируемых эритроцитарных агрегатов. На 5—7-е сутки заболевания показатели агрегации эритроцитов снова повышались и существенно не отличались по величине от таковых в других клинических группах.

Фибринолитические свойства эритроцитов были выражены слабее, чем у больных других клинических групп, и в меньшей мере компенсировали нарушения плазменно-эритроцитарного гемостаза. Эритроциты в основном утрачивали способность снижать уровень ингибиторов активации пламиногена по сравнению с нормой в течение всего периода исследования.

Несмотря на то что больным с истинным кардиогенным шоком вводили допамин, оказывающий мембраностабилизирующее действие, с первых 12 ч заболевания достоверно часто выявлялось повреждение эритроцитарных мембран, причем к концу 1-й недели заболевания, когда большинству больных прекращали введение этого препарата, степень повреждения мембран эритроцитов становилась выше, чем у больных в других клинических группах.

Таким образом, эритроциты в 1-ю неделю острого периода крупноочагового инфаркта миокарда сохраняют и часто повышают свертывающую активность при снижении антифибринолитической на фоне гиперкоагуляционных изменений в плазме крови, что приводит к усилению тромбофилии и способствует развитию внутрисосудистого свертывания крови. Следовательно, в диагностике предтромботического состояния у больных острым инфарктом миокарда необходимо наряду с плазменными изучать эритроцитарные факторы свертывания крови. Среди них в первую очередь следует выделить такие наиболее часто встречающиеся изменения, как усиление под влиянием гемолизированных и интактных эритроцитов свертываемости крови по показателям толерантности плазмы к гепарину, потребление протромбина, содержание факторов протромбинового комплекса (в том числе и проакцелерина), фибриногена, фибрин-мономера, фибринстабилизирующего фактора и по уровню гепарина крови. Также важное значение имеет определение агрегационных свойств эритроцитов с использованием в качестве индукторов агрегации фибриногена и АДФ. Наряду с фотокolorиметрическим методом можно рассчитывать агрегационный коэффициент эритроцитов, для определения которого не требуется дополнительной аппаратуры.

Для оценки характера и выраженности изменений в плазменно-эритроцитарном звене гемокоагуляционного гемостаза можно применять разработанные нами тромбоэластографические и коагуляционные индексы свертывающей активности плазмы, гемолизированных и интактных эритроцитов.

Выявляемое у большинства больных острым инфарктом миокарда в течение первой недели заболевания повреждение эритроцитарных мембран, очевидно, является одной из причин повышения их свертываемой активности.

П. Е. Лукомский (1971, 1974) указывал на два типа нарушений гемостаза у больных инфарктом миокарда с тяжелым кардиогенным шоком. В ранний период шока наблюдаются явления гиперкоагуляции крови с повышенным содержанием фибриногена, увеличением числа тромбоцитов, усилением их адгезивных и агрегационных свойств, а также угнетение фибринолиза. В случаях прогрессирования шока выявляются признаки гипокоагуляции крови с уменьшением факторов протромбинового комплекса, фибриногена, числа тромбоцитов, ослаблением их адгезивных и агрегационных свойств. Резко увеличивается фибринолиз. Все это свидетельствует о развитии синдрома диссеминированной гемокоагуляции, или (по терминологии М. С. Мачабели) тромбгеморрагического синдрома.

Подробное исследование системы гемостаза у больных инфарктом миокарда с осложненным течением (левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма сердца и проводимости и их сочетание) по сравнению с неосложненным проведено П. С. Грибаускасом и А. П. Маркунене (1976). Результаты показали, что левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма или их сочетания в острый период инфаркта миокарда усугубляют возникающие при инфаркте признаки активации свертывающей системы крови, которые четко регистрируются по данным интенсивного свертывания и ретракции сгустка при инструментальных методах исследования (ультразвуковая коагулограмма, электрокоагулограмма и ТЭГ), функционального состояния тромбоцитов (агрегация, фактор 4 пластинок), содержания фибриногена, его комплексов и дериватов. При этом резко ухудшается уже измененная микроциркуляция, создается реальная угроза тромбообразования.

Л. Т. Малая с соавторами (1983, 1987), Е. И. Киношенко (1985) при инфаркте миокарда, осложненном острой левожелудочковой недостаточностью (кардиальная астма, отек легких), регистрировали повышение агрегационной активности тромбоцитов, в определенной степени коррелировавшее со степенью выраженности острой левожелудочковой недостаточности. При этом чувствительность тромбоцитов к простагландину была снижена (в большей степени при отеке легких, чем при кардиальной астме).

Роль лейкоцитов в патогенезе коагуляционных нарушений в начальный период (1-я неделя) инфаркта миокарда была изучена А. Ф. Мельниковым (1977). Оказалось, что при крупноочаговом инфаркте миокарда интактные лейкоциты, как и в норме, оказывают разностороннее влияние на процесс свертывания крови. Лейкоциты значительно сокращают время рекальцификации, время

ромботеста, повышают потребление протромбина, оказывают антиромбиновое, антигепариновое и фибринстабилизирующее действие. В начальный период заболевания общая коагулирующая и фибринстабилизирующая активность их была повышена. Наблюдается активация антиромбиновых свойств. Антикоагулянтное действие лейкоцитов находилось в обратной зависимости от их антигепаринового фактора. Ослабление антигепаринового фактора лейкоцитов сопровождалось повышением их антиромбиновой активности, снижением общей коагулирующей и тромбопластиновой способности. Это явление автор рассматривает как компенсаторное, направленное на уменьшение тромбогенного потенциала. В группе больных с повышенной антигепариновой активностью лейкоцитов общая коагулирующая активность плазмы и лейкоцитов оказалась более высокой. Следовательно, активация антигепаринового фактора лейкоцитов у больных крупноочаговым инфарктом миокарда имеет непосредственное отношение к патогенезу гиперкоагуляции.

Общая свертывающая активность лейкоцитов у больных мелкоочаговым инфарктом миокарда была ниже, чем у здоровых. Лейкоциты у больных способны были уменьшить или даже устранить гиперкоагуляцию в плазме.

Таким образом, лейкоциты у больных крупноочаговым инфарктом миокарда по сравнению с мелкоочаговым по коагулирующим свойствам оказываются более активными, причем степень повышения коагуляционной активности лейкоцитов коррелировала с величиной лейкоцитоза.

На основании приведенных данных автор рассматривает лейкоцитоз и сопутствующее ему повышение свертывающей активности лейкоцитов как тромбогенный фактор.

В нашей клинике М. И. Шевчуком (1987) у 135 больных в динамике острого переноса инфаркта миокарда (первые 12 ч, 2-е — 3-и и 5—7-е сутки заболевания) была проведена манжеточная проба на активацию фибринолиза. Наряду с показателями тромбоцитарного и плазменного гемостаза изучались показатели кислотно-основного состояния и парциального напряжения кислорода в крови. Для суммарной оценки гемокоагуляции и фибринолиза использовали тромбоэластографические и коагуляционные индексы тромбофилии.

При всех формах инфаркта миокарда на фоне признаков компенсированного метаболического ацидоза уже в первые 12 ч болезни отмечались значительные нарушения тромбоцитарно-плазменного гемостаза, характеризовавшиеся гиперкоагуляционными изменениями и угнетением фибринолиза. Эти изменения в течение первой недели заболевания углублялись, в наибольшей степени при рецидивирующем инфаркте миокарда и в меньшей степени — при неосложненном трансмуральном и нетрансмуральном, в наименьшей — при мелкоочаговом инфаркте миокарда. Различия были

наиболее заметными в первые 12 ч, а затем уменьшались в результате более отчетливого нарастания гиперкоагуляционного потенциала в группах с меньшей его выраженностью в начале болезни.

Под влиянием функциональной пробы с локальным венозным застоем гиперкоагуляционные сдвиги в гемокоагуляционном звене не только сохранялись, но и нередко (на фоне усугубления ацидоза и развития гипоксемии) становились более выраженными вследствие соответствующих изменений отдельных показателей адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (увеличение количества, повышение адгезивности, снижение степени дезагрегации пластинок), прокоагулянтного (изменение показателей тромбинемии, фибринообразования, фазы уплотнения сгустка) и антикоагулянтного (уменьшение содержания гепарина в крови, частое снижение антиромбина III) звеньев гемокоагуляции. Большая выраженность признаков гиперкоагуляции была заметнее у больных с большим исходным тромбогенным потенциалом, что подчеркивало различия между ними, наблюдавшиеся до пробы. Наряду с этим у больных всех групп активация фибринолиза отмечалась значительно реже, причем выраженность ее, что подтверждалось значением средних величин фибринолитического резерва, была различной.

У больных крупноочаговым нетрансмуральным инфарктом миокарда средние абсолютные величины показателей фибринолиза повышались. Так, если в первые 12 ч прирост фибринолиза составлял  $\frac{3}{4}$  последнего в норме, то на 2-е — 3-и сутки он даже на  $\frac{1}{3}$  превышал норму, а на 5—7-е сутки не отличался от последней. Однако анализ такого повышения фибринолиза с учетом значительной исходной заторможенности его (в процентах) у больных во все периоды обследования свидетельствует о недостаточности этой компенсаторной реакции; в первые 12 ч и на 5—7-е сутки инфаркта миокарда она была в 2 раза меньше нормы, а на 2-е — 3-и сутки — несколько большей и составляла  $\frac{3}{4}$  нормы. Между тем на 2-е — 3-и сутки болезни нарастание антиплазминов у больных было более выраженным, чем в норме. Следовательно, абсолютный фибринолитический резерв был снижен в первые 12 ч болезни и повышен на 2-е — 3-и сутки, а относительный фибринолитический резерв был снижен во все периоды наблюдения, значительно в первые 12 ч и на 5—7-е сутки болезни.

При крупноочаговом трансмуральном инфаркте миокарда под воздействием функциональной пробы в первые 12 ч заболевания ускорение спонтанного фибринолиза составило 64 %, а эуглобулинового лизиса — 57 % от нормального. На 2-е — 3-и сутки изменение показателей было в общем более выраженным, чем в норме (сокращение времени спонтанного фибринолиза не отличалось от нормы, а эуглобулиновый лизис превышал ее в 1,6 раза). На 5—7-е сутки наблюдалось еще более выраженное, чем в норме, ускорение

спонтанного и эуглобулинового фибринолиза. При анализе прироста в процентах, т. е. относительного фибринолитического резерва, видно, что он был снижен в первые 12 ч, составляя всего  $\frac{1}{3}$ , и на 2-е — 3-и сутки — около  $\frac{2}{3}$  нормы. На 5—7-е сутки болезни он возрастал, достигая почти нормальных величин (прирост спонтанного фибринолиза составил 68 % нормы, а эуглобулинового лизиса на 17 % превысил последнюю). Однако в этот период более отчетливо, чем в норме, нарастало содержание антиплазминов. Таким образом, если абсолютный фибринолитический резерв у этих больных был снижен только в первые 12 ч, а на 2-е — 3-и и особенно на 5—7-е сутки инфаркта миокарда заметно повышался, то относительными величинами подтверждалось значительное (более выраженное, чем в первой группе) снижение фибринолитического резерва в первые 12 ч, менее выраженное (такое, как и в первой группе) — на 2-е — 3-и сутки с нормализацией его к концу первой недели инфаркта миокарда. В последний период наблюдения он был в 2 раза выше, чем в первой группе.

При рецидивирующем инфаркте миокарда в первые 12 ч болезни изменение абсолютных величин фибринолитического резерва свидетельствовало о заметном его повышении. На 2-е — 3-и сутки ускорение спонтанного фибринолиза не отличалось от нормы, а эуглобулинового лизиса составляло 74 % нормы. При этом регистрировалось более выраженное, чем в норме, нарастание уровня антиплазминов. На 5—7-е сутки ускорение спонтанного фибринолиза было таким же, как и в предыдущем наблюдении, а эуглобулиновый лизис превысил норму. Однако относительный фибринолитический резерв был явно сниженным: в первые 12 ч по отношению к норме он составил 46 % (спонтанный фибринолиз) и 84 % (эуглобулиновый лизис). К тому же содержание антиплазминов было на 36 % больше нормы. На 2-е — 3-и сутки инфаркта миокарда резерв фибринолиза был значительно ниже, чем у здоровых. Приведенные нарушения фибринолиза усугублялись более значительным нарастанием антиплазминов. На 5—7-е сутки ускорение спонтанного фибринолиза и эуглобулинового лизиса составило половину нормы. Следовательно, если абсолютный фибринолитический резерв при рецидивирующем инфаркте миокарда сохранен и даже несколько повышен в первые 12 ч и на 5—7-е сутки заболевания, а на 2-е — 3-и сутки снижен не очень значительно, то в относительных величинах он заметно снижен во все периоды наблюдения.

У больных мелкоочаговым инфарктом миокарда абсолютный фибринолитический резерв в первые 12 ч по спонтанному фибринолизу составил 70 % нормы, а по эуглобулиновому лизису не отличался от последней. На 2-е — 3-и сутки болезни оба показателя изменялись примерно так же, как в норме. На 5—7-е сутки заболевания ускорение спонтанного фибринолиза было в пределах нор-

мы, а эуглобулинового лизиса превышало ее. При этом, однако, наблюдалось большее, чем в норме, нарастание уровня антиплазминов. Относительный фибринолитический резерв был заметно сниженным в первые 12 ч и на 2-е — 3-и сутки болезни. К 5—7-му дню он в целом достигал уровня нормальных величин. Следовательно, если абсолютный фибринолитический резерв у больных мелкоочаговым инфарктом миокарда был несколько сниженным лишь в первые 12 ч болезни, а на 5—7-е сутки даже повышенным, то относительные его величины были заметнее снижены в первые 12 ч и на 2-е — 3-и сутки инфаркта миокарда, достигнув нормы лишь к 5—7-му дню. Следует иметь в виду выраженное повышение уровня антиплазминов к концу 1-й недели заболевания.

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда при проведении функциональной пробы выявляется не только сниженный, но даже повышенный фибринолитический резерв. Однако из-за резкого угнетения фибринолиза в исходном состоянии относительный фибринолитический резерв значительно снижен, а в результате и после пробы активность фибринолиза в 2 раза ниже нормы. В отдельные периоды наблюдения, когда у больных регистрируется значительное нарастание уровня антиплазминов, недостаточность фибринолитического резерва может усугубляться. Значит, выявляемый при остром инфаркте миокарда фибринолитический резерв вряд ли может предотвратить внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование. Нарушения защитно-приспособительных реакций гемокоагуляции и фибринолиза наиболее выражены при рецидивирующем инфаркте миокарда (во все периоды наблюдения, особенно на 2-е — 3-и сутки), в меньшей степени при нетрансмуральном инфаркте (преимущественно в первые 12 ч и на 5—7-е сутки), еще менее отчетливы — при трансмуральном (более выражены в первые 12 ч) и, наконец, менее всего — при мелкоочаговом инфаркте миокарда (более заметны на 2-е — 3-и сутки заболевания).

Таким образом, определение резервных возможностей гемокоагуляции и фибринолиза у больных острым инфарктом миокарда при помощи функциональной пробы с локальным венозным застоем, несомненно, способствует улучшению диагностики тромбофилических состояний, так как нередко тромбогенный потенциал крови оказывается выше и стабильнее, чем это можно было предположить, исходя из результатов обычного исследования.

Общеизвестно, что одним из факторов риска развития инфаркта миокарда является возраст старше 40 лет, т. е. инфаркт миокарда чаще встречается в позднем зрелом и пожилом возрасте. Как показали наши исследования (А. И. Грицюк, В. Г. Петрусь, 1980), при анализе частоты тромбоэмболических осложнений у 356 умерших от инфаркта миокарда они (без учета коронаротромбоза) по-прежнему встречаются не менее чем в 10,2 % случаев, являясь

Непосредственной причиной смерти в 3,5 % по отношению ко всем больным и в 16,4 % по отношению к умершим. У умерших их частота приблизительно одинакова в первые 4 дня (13,9—20 %), нарастает к 7-му дню (27,8 %), а в дальнейшем за все остальное время (7 нед) острого периода инфаркта миокарда составляет 36 %.

Наименьшее число тромбоэмболий обнаруживают в молодом возрасте (35 %), большее — в зрелом (47,2 %), еще большее — в пожилом (64,9 %) со стабилизацией в старческом (61,9 %). При этом у мужчин после 60 лет они наблюдаются в 2 раза чаще, чем до 60 лет (30,3 и 15,9 %). Такие же взаимоотношения выявляются и у женщин (28,3 и 18,1 %).

Наиболее часто тромбы локализовались в полостях сердца (22,4 %), далее — в сосудах почек и селезенки (11,7 %), легких (6,3 %), головного мозга (1,7 %), мезентериальных сосудах (0,7 %), подвздошных артериях и сосудах нижних конечностей (0,3 %). Причиной окклюзии периферических сосудов чаще всего была эмболия тромботическими массами из полостей сердца, хотя нередко тромбоз возникал и самостоятельно. Таким образом, тромбоз полостей сердца у больных инфарктом миокарда имеет большое значение, так как, с одной стороны, он нарушает и без того измененную кардиогемодинамику, с другой — является источником эмболий в жизненно важные органы. Динамика частоты внутрисердечных тромбов повторяла аналогичную динамику общего количества тромбоэмболий, т. е. была наименьшей в молодом (15 %), большей в зрелом (20 %) и наибольшей в пожилом (33,5 %) возрасте. После 75 лет их число хотя и снижалось (26,1 %), но оставалось значительным.

Частота обнаружения коронаротромбоза во всей группе составила 43,2 %. При этом у умерших в возрасте до 45 лет она была равна 20 %, в 45—49 лет — 32,8 %, в 60—74 года и более — 50—47,8 %, т. е. и здесь повторялись приведенные выше закономерности.

Таким образом, настоящие данные полностью совпадают с результатами других исследователей, указывающих на учащение тромбоэмболических осложнений с возрастом. Хотелось бы подчеркнуть, что с возрастом увеличивается частота не только тромбоэмболических осложнений в различных органах, но также число обнаруживаемых в венечных артериях тромбов. Если признать, как считает большинство исследователей, причинно-следственную связь коронаротромбоза и инфаркта миокарда, то с возрастом инфаркт миокарда все чаще возникает на почве коронаротромбоза. Из этого факта может быть сделан, на наш взгляд, еще один важный вывод. Образование тромбов в различных сосудистых бассейнах, в том числе в системе венечных артерий сердца, подчиняется общим закономерностям, нарастает параллельно увеличению возраста, что,

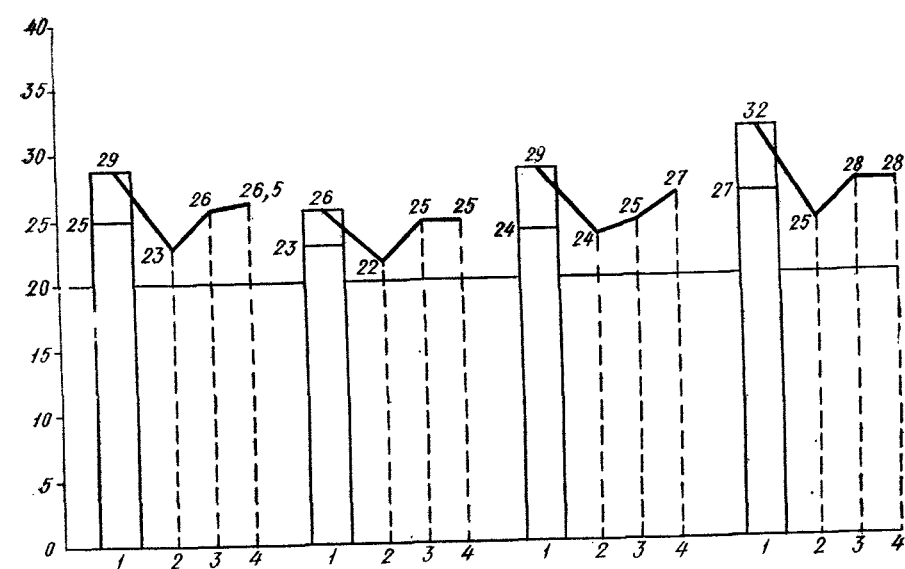


Рис. 16. Суммарный свертывающий и фибринолитический потенциал крови в различные периоды инфаркта миокарда в возрастном аспекте

вероятнее всего, связано со все увеличивающимися поражениями атеросклеротическим процессом сосудистой стенки.

Ранее было показано, что в течение всего периода острого инфаркта миокарда регистрируется высокий гиперкоагуляционный и низкий фибринолитический потенциал крови. В наибольшей степени эти изменения выражены в первые 12 ч заболевания, затем на 2—3-й день признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза ослабевают, а с 5—7-го дня снова усиливаются и остаются стабильными до 5—7-й недели заболевания. Все же признаки тромбофилии в эти периоды выражены хотя и значительно, но все же в меньшей степени, чем в первые 12 ч заболевания. Рассматривая эти данные в возрастном аспекте, мы выявили тот факт, что в молодом возрасте по сравнению со зрелым и пожилым признаками тромбофилии во все изучаемые периоды были несколько менее выражены, хотя и отражали общую закономерность. Наиболее высокая степень тромбофилии наблюдалась в зрелом и пожилом возрасте (рис. 16). Таким образом, общие признаки старения организма с нарастанием гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза от молодого к пожилому возрасту достаточно явно прослеживаются и у больных инфарктом миокарда. Это видно и по нарастанию толерантности больных к стандартной дозе гепарина, которая возрастает по мере увеличения возраста.

При анализе измененных показателей гемостаза обнаружено, что гиперкоагуляция крови во все периоды обследования связана с высоким прокоагулянтным и низким антикоагулянтным потенциалом крови, а угнетение фибринолиза — с повышенным содержанием ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. Возникает вопрос: за счет каких факторов ослабляются признаки тромбофилии на 2—3-й день заболевания, что может быть расценено как компенсаторная, правда, недостаточная даже для нормализации измененных показателей, ответная реакция на тромбоз в виде снижения свертываемости крови и повышения фибринолиза? Это важно, так как от характера обнаруживаемых изменений зависит дифференцированное применение прямых или непрямых антикоагулянтов, а также средств тромболитического действия.

Оказывается, что на 2-е — 3-и и даже 5—7-е сутки заболевания такие показатели, как фибриноген, фибрин-мономерные комплексы, фибринстабилизирующий фактор, не уменьшаются, а даже нарастают. Некоторое их уменьшение, не достигающее до нормы, наблюдается лишь на 5—7-й неделе заболевания, когда признаки тромбофилии не уменьшаются, а усиливаются.

Ослабление тромбофилии крови на 2—3-й день заболевания при инфаркте миокарда происходит прежде всего за счет активации системы гепарина, количество которого, сниженное в первые 12 ч, на 2—3-й и даже на 5—7-й день заболевания оказывается повышенным, превосходя нормальные величины. Одновременно снижается повышенная до этого антигепариновая активность. К 5—7-й неделе содержание гепарина нормализуется в группе больных молодого возраста и возвращается к сниженным величинам у лиц после 45 лет.

Угнетение фибринолиза на 2—3-й день заболевания ослабляется вследствие повышения в этот период активаторов плазминогена и плазмина, тем более выраженного, чем моложе больные, а также за счет уменьшения ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. К 5—7-й неделе в молодом возрасте снижаются, а в старших возрастных группах исчезают активаторы плазминогена и плазмин, что даже при уменьшении, не достигающем нормы, ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов обуславливает сохранение угнетения фибринолиза.

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда с возрастом чаще возникают тромбоэмболические осложнения, которые могут явиться непосредственной причиной смерти. Отражая общие закономерности, с возрастом увеличивается частота коронартромбоза, что может свидетельствовать об учащении его как причины инфаркта миокарда. С возрастом нарастает гиперкоагуляция крови за счет увеличения фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, фибринстабилизирующего фактора и уменьшения содержания

таких антикоагулянтов, как антитромбины и гепарин, при одновременном увеличении антигепариновой активности. Вместе с тем, увеличивается степень угнетения фибринолиза за счет повышенного содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов, низкого содержания или отсутствия активаторов плазминогена и плазмина.

В результате изучения гемостаза и фибринолиза у больных инфарктом миокарда в возрастном аспекте И. И. Сахарчук, И. И. Пархотик (1970) также обнаружили закономерно более высокий коагуляционный и более низкий фибринолитический потенциал крови у больных пожилого и старческого возраста по сравнению с таковым у больных молодого и среднего возраста. Наиболее выраженные изменения отмечались при крупноочаговом и рецидивирующем мелкоочаговом инфаркте миокарда по сравнению с обычным (не рецидивирующим) мелкоочаговым инфарктом миокарда.

Большой интерес представляет также изучение возрастных особенностей изменений тромбоцитарного гемостаза у больных острым инфарктом миокарда.

Как показали исследования И. А. Грицюк (1987), у больных острым инфарктом миокарда молодого возраста на фоне гипергипокоагуляционных сдвигов в плазме (I—II фаза ДВС-синдрома) повышаются адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, сохраняется и даже усиливается их коагуляционная активность за счет фибринстабилизирующего, тромбиноподобного и антигепаринового факторов. Эти изменения способствуют формированию более высокого, чем у здоровых и у больных стенокардией, суммарного тромбоцитарно-плазменного коагуляционного потенциала.

У больных острым инфарктом миокарда среднего и пожилого возраста выявляются приблизительно такие же изменения плазменного, тромбоцитарного и суммарного тромбоцитарно-плазменного звеньев системы гемостаза, как и у больных молодого возраста. Отличия состоят в том, что лабораторные признаки синдрома ДВС у них более выражены за счет дальнейшего увеличения гипокоагуляционных сдвигов в течение всех 3 периодов (первые 12 ч, 2-е — 3-и и 5—7-е сутки) наблюдения в среднем возрасте (носят затяжной характер) и нарастают к 5—7-му дню заболевания в пожилом возрасте (носят прогрессирующий характер).

Несмотря на более частое развитие гипокоагуляционных сдвигов в плазме у больных инфарктом миокарда среднего и пожилого возраста, в дольню большую группу регистрируются признаки гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза, причем более выраженные, чем у больных стенокардией и инфарктом миокарда молодого возраста. Повышенная адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов, нормальные или даже сниженные величины их коагу-

ляционного потенциала у таких больных способствуют еще большему нарастанию тромбофилии.

Приведенные данные об изменении системы гемостаза у больных острым инфарктом миокарда свидетельствуют об участии как системы в целом, так и отдельных ее звеньев в патогенезе не только этого заболевания, но и его осложнений.

Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз — результат атеросклероза (аорты, коронарных артерий), не всегда протекающего с явными признаками стенокардии, и инфаркта миокарда, нередко на фоне стенокардии или без нее. При постинфарктном кардиосклерозе практически всегда имеет место и атеросклеротический кардиосклероз, так как оба заболевания развиваются на почве атеросклероза. В большинстве случаев кардиосклероз сопровождается латентной или более-менее выраженной сердечной недостаточностью.

Учитывая общность патогенетического субстрата кардиосклероза, изменения системы гемостаза при отсутствии клинически выраженной сердечной недостаточности у больных носят такой же характер, как при атеросклерозе вообще и при стенокардии в частности. Это вполне понятно, так как именно нарушения в системе гемостаза в первую очередь формируют атеросклероз. При развитии сердечной недостаточности, однако, могут наблюдаться и отличия.

М. Borodin с соавторами (1983) исследовали ряд параметров системы свертывания и фибринолиза у молодых мужчин (моложе 45 лет), перенесших инфаркт миокарда, т. е. с постинфарктным кардиосклерозом, без клинических признаков недостаточности кровообращения. Среди обследованных были выделены две группы: 1) без нарушения липидного обмена и 2) с гипертриглицеридемией. У больных первой группы наблюдали повышение уровня фибриногена, паракоагуляционной активности плазмы и активности антитромбина, а также увеличение времени фибринолиза и способности тромбоцитов к индуцированной агрегации. У больных второй группы по сравнению с контрольной регистрировалось значительное уменьшение времени образования тромбопластина, потребления протромбина, активности антиплазмина. В обеих группах по сравнению с контролем выявлена значительная активация тромбоцитов. Агрегация пластинок протекала двухфазно. Вторая фаза появлялась на 80-й и 120-й секунде после начала индукции и наблюдалась чаще у больных с гипертриглицеридемией. Следовательно, вторая фаза агрегации чаще возникает при повышенной чувствительности тромбоцитов к агентам, принимающим участие в агрегации. Агрегация тромбоцитов — единственный гемостатический показатель, изменения которого можно длительно наблюдать после инфаркта миокарда.

G. Facchiki (1975) проводил исследование у пожилых людей с помощью тромбоэластографии, тромбоденситографии и определения тромбопластической и фибринолитической активности. У больных выявлены признаки гиперкоагуляции, повышение тромбопластической активности и активности адсорбированной плазмы, сыворотки и суспензии тромбоцитов. У больных в возрасте 45—60 лет чаще наблюдали угнетение фибринолиза, чем у лиц старше 60 лет. У больных обеих групп имело место увеличение адгезивности и агрегационной активности тромбоцитов.

J. Kutti с соавторами (1983) при обследовании молодых женщин с постинфарктным кардиосклерозом определяли концентрацию в плазме двух специфических тромбоцитарных белков —  $\beta$ -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4. По сравнению с контрольной группой у больных, перенесших инфаркт миокарда, содержание в плазме  $\beta$ -тромбоглобулина было больше на 43 %, тромбоцитарного фактора 4 — на 37 %. Таким образом, заключают авторы, для женщин, больных постинфарктным кардиосклерозом, характерна повышенная активация тромбоцитов и секреция специфических белков.

Нами исследована система гемостаза у больных атеросклеротическим кардиосклерозом, не перенесших в прошлом инфаркт миокарда, но с явными или скрытыми проявлениями сердечной недостаточности (А. И. Грицюк с соавт., 1976; М. Б. Мамедов, 1978).

При отсутствии клинически выраженной хронической недостаточности кровообращения — ХНК (0—I стадии) как по частоте, так и по средним величинам регистрировались значительные изменения в сторону гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза. Гиперкоагуляция крови, судя по изменениям ТЭГ, была связана с нарушением как начальных, так и конечных фаз свертывания крови, сопровождалась увеличением содержания в крови фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и фибринстабилизирующего фактора, а также снижением содержания физиологических антикоагулянтов (антитромбинов) и, в первую очередь, гепарина. Угнетение фибринолиза наступало вследствие повышенного содержания в крови его ингибиторов (ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов).

У части больных (30—33 %) в плазме обнаруживалось повышенное содержание активаторов плазминогена и плазмина, очевидно, вследствие компенсаторной реакции на угнетение фибринолиза, однако оно было выражено незначительно по сравнению с увеличением их ингибиторов. Превалированием последних обусловлен довольно низкий фибринолитический потенциал крови. У больных этой группы регистрировались выраженные признаки предтромботического состояния как по суммарному, так и по коагуляционному индексу тромбофилии.

У больных атеросклеротическим кардиосклерозом с начальными проявлениями клинически выраженной недостаточности кровообращения (ХНК IIА стадии) признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза были выражены более значительно и связаны с теми же изменениями в свертывающей и фибринолитической системах крови, которые регистрировались чаще и в большей степени. Более значительно повышался также индекс тромбофилии, что свидетельствовало о нарастании признаков тромбофилии, т. е. об опасности возникновения как внутрисосудистого свертывания крови, так и тромбообразования. Признаки активации фибринолиза в виде увеличения в крови содержания активаторов плазминогена и плазмина были столь же незначительными, как и в предыдущей группе, и перекрывались еще более частым и более значительным увеличением содержания в крови ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов.

Более выраженные признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза в группе больных с ХНК IIА стадии по сравнению с ХНК 0—I стадии, по-видимому, связаны с более выраженными проявлениями атеросклеротического процесса в этой группе больных, о чем косвенно свидетельствуют большая давность заболевания, более пожилой возраст, а также тот факт, что после лечения при восстановлении циркуляторных расстройств свертываемость крови и фибринолиз по ряду показателей все же не достигают величин, регистрируемых у больных с ХНК 0—I стадии.

У больных атеросклеротическим кардиосклерозом в конце клинически выраженной хронической недостаточности кровообращения (ХНК IIБ—III стадии) признаки гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза значительно ослабевали, хотя и не исчезали. По ряду показателей ТЭГ и коагулограммы превалировали признаки гипокоагуляции крови за счет замедления свертывания крови в начальных фазах и повышения уровня физиологических антикоагулянтов (антитромбинов, гепарина).

Все же довольно часто и достоверно по средним величинам сохранялось повышенное содержание в крови фибриногена; признаки гиперкоагуляции крови по показателям тромбоэластограммы и коагулограммы регистрировались соответственно в 14—27 % (в среднем в 19,5 %) и 14—51 % (в среднем в 25 %) случаев, признаки гипокоагуляции крови — соответственно в 23—59 % (в среднем в 44 %) и в 14—64 % (в среднем в 42 %) случаев. Выявляемая у части больных гиперкоагуляция крови связана с повышенным содержанием в крови фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и сниженным содержанием антитромбинов и гепарина.

Ослабление угнетения фибринолиза проявлялось в нормализации ранее сниженных его величин по показателям общей фибринолитической активности (фибринолитической активности плазмы и спонтанному фибринолизу) вследствие более частого и более вы-

раженного повышения содержания в крови активаторов плазминогена и плазмина. Однако при этом оставалось столь же часто и в такой же степени, как и у больных предыдущих групп, увеличенным содержание в крови ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов. Повышенная толерантность крови к плазмину регистрировалась реже и была более низкой, чем у больных с ХНК IIА стадии, однако сохранялась повышенной так же часто и в такой же степени, как и у больных с ХНК 0—I стадии. Таким образом, признаки угнетения фибринолиза полностью не исчезали, о чем свидетельствовало также его снижение по такому показателю общей фибринолитической активности крови, как лизис эуглобулиновой фракции плазмы.

Указанные выше изменения свертываемости крови и фибринолиза приводили к значительному ослаблению выраженности предтромботического состояния, которое по средним величинам индекса тромбофилии не регистрировалось, т. е. соответствовало норме. Ослабление признаков гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза, появление признаков гипокоагуляции крови и активации фибринолиза у больных атеросклеротическим кардиосклерозом, осложненными ХНК IIБ—III стадии, с наибольшей вероятностью связано с присутствием тяжелой декомпенсации гипоксией и нарушением функционального состояния печени, при которых обычно замедляется свертывание крови и ускоряется фибринолиз.

Таким образом, по данным нарушения свертывания крови и фибринолиза опасность возникновения внутрисосудистого тромбоза у больных атеросклеротическим кардиосклерозом наибольшая при осложнении ХНК IIА стадии и наименьшая — при осложнении ХНК IIБ—III стадии.

Однако известно, что в последней группе больных тромботические осложнения возникают часто. Нужно полагать, что усиление у этих больных других патогенетических факторов тромбообразования (замедление кровотока, более глубокие изменения сосудистой стенки) на фоне нарушений гемокоагуляции в сторону гиперкоагуляции крови (нормы или даже небольшой гипокоагуляции), и угнетение фибринолиза часто обуславливают развитие тромбоза и эмболических осложнений у больных атеросклеротическим кардиосклерозом с хронической недостаточностью кровообращения IIБ—III стадии.

Изменения в системе гемостаза у больных атеросклеротическим кардиосклерозом, особенно при выраженных стадиях хронической недостаточности кровообращения, являются признаком латентно текущего хронического синдрома ДВС.

Г. В. Савельева с соавторами (1976), изучавшие гемокоагуляцию и фибринолиз в артериальной и венозной крови у больных атеросклеротическим кардиосклерозом, обнаружили более высокую коагуляционную и фибринолитическую активность у здоровых в ве-

зной крови. У больных атеросклеротическим кардиосклерозом с сердечной недостаточностью снижается свертываемость венозной крови и повышается — артериальной. Это сопровождается гиперфибриногемией, появлением в кровотоке фибрии-мономерных комплексов, нарастанием уровня гепарина, угнетением, а в ряде случаев активацией фибринолиза. В результате исследований авторы пришли к выводу, что у больных с сердечной недостаточностью, как правило, развивается внутрисосудистая коагуляция.

Е. П. Панченко (1981) в результате изучения показателей гемостаза у больных с застойной недостаточностью кровообращения, в основном при хронической ИБС с поражением миокарда типа атеросклеротического кардиосклероза, установлено, что у больных ИБС с тяжелой формой застойной недостаточности кровообращения (ХНК ИБ и III стадии по классификации Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко) изменения показателей гемостаза носят фазный характер и протекают по типу хронического латентного синдрома ДВС, что подтверждается увеличенным содержанием растворимого фибрина, продуктов деградации фибриногена-фибрина, снижением активности антитромбина III, распространенным сладжированием эритроцитов в микроциркуляторном русле.

#### СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Связь системы гемостаза с иммунной, протеолитической, кининовой, простагландиновой и другими системами организма определяет ее участие в патогенезе широкого круга иммуновоспалительных заболеваний. Особая роль в этом принадлежит тромбоцитам. Известно, что пластинки собираются в местах повреждения эндотелия и прилипают к субэндотелиальной ткани. При этом основным веществом сосудистой стенки, оказывающим наибольшее индуцирующее влияние на функциональную активность тромбоцитов, является коллаген. Пластинки, прилипающие к коллагену, деградируют и приобретают способность фиксировать другие тромбоциты с образованием в плазме агрегатов. Важную роль в агрегации тромбоцитов играют ионы кальция и фибриноген, а также АДФ, которая в избытке образуется в очаге воспаления и в высокой концентрации приводит к выделению из пластинок эндогенного АДФ, серотонина, фактора 4,  $\beta$ -тромбоглобулина, кальция и других веществ (реакция освобождения) с последующей необратимой агрегацией. Реакция освобождения может быть вызвана также иммунными комплексами и рядом биологически активных субстанций.

Адгезия тромбоцитов приводит к активации адсорбированных на их поверхности факторов XI и XII и запуску внутреннего механизма коагуляции. Наряду с АДФ при повреждении сосудистой стенки выделяется тканевый фактор, активизирующий внешний

механизм коагуляции. С образованием первых порций тромбина начинается интенсивный каталитический процесс с накоплением тромбина в количествах, необходимых для образования фибрина, обеспечивающего консолидацию сгустка.

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбоцитов в иммунных реакциях организма. В частности, показано, что разрушенные тромбоциты тормозят реакцию бласттрансформации Т-лимфоцитов. Вместе с тем, серотонин, содержащийся в гранулах тромбоцитов, стимулирует эту реакцию. Значительное влияние на течение иммунологических реакций оказывают синтезированные в тромбоцитах лейкотриены и простагландины. Следовательно, в этих форменных элементах имеются факторы, как усиливающие, так и тормозящие реакции клеточного и гуморального иммунитета. Недавно из тромбоцитов выделен комплекс полипептидов с молекулярной массой от 100 до 10 000, стимулирующий *in vitro* переход 0-лимфоцитов в Т- и В-лимфоциты (Б. И. Кузник, 1987; О. Д. Аюшиев с соавт., 1988). Тромбоциты, активированные тромбином, угнетают цитотоксичность естественных киллеров (V. Paneg с соавт., 1986).

Изменения иммунного статуса организма, в свою очередь, отражаются на функциональной активности тромбоцитов. Установлено, что образующиеся иммунные комплексы нередко приводят к тромбозам даже при наличии интактной системы комплемента в результате тканевого повреждения, воспаления или стимуляции тромбоцитов через мембранные рецепторы (G. Camussi и F. Gavosto, 1985). При инкубации с иммунными комплексами тромбоциты способны освобождать серотонин, гистамин, факторы 3 и 4 в плазму, что приводит к ускорению свертывания крови и является одной из причин развития тромбозов и тромбогеморрагического синдрома. На поверхности тромбоцитов имеются рецепторы к Fc-фрагменту антител. При воздействии на эти рецепторы иммунных комплексов или гетерологичных антител повышается адгезивная и агрегационная активность пластинок (D. Honigsh с соавт., 1977). В то же время S. Martin с соавторами (1978) показали, что взаимодействие ревматоидного фактора с активным компонентом Ig G может привести к уменьшению агрегации тромбоцитов.

При системной красной волчанке важная роль в активации пластинок принадлежит антифосфолипидным антителам, взаимодействие которых с фосфолипидами мембраны тромбоцитов приводит к усилению адгезии пластинок к эндотелию и подавлению синтеза простагландина сосудистой стенкой с преобладанием влияния тромбосана (Б. И. Кузник с соавт., 1989; S. Moncada, 1988). Вместе с тем, при определенных условиях взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидными компонентами тромбоцитарной мембраны может вызвать ингибирование протромбиназы по



внутриренному и внешнему пути коагуляции с возможным развитием геморрагий (W. Parbtani с соавт., 1988).

В последние годы появились данные о взаимодействии между системой комплемента и факторами тромбоцитарного гемостаза. Активация комплемента стимулирует освобождение фактора 3 тромбоцитов, оказывающего прокоагулянтное действие. Тромбоциты, в свою очередь, оказывают влияние на состояние системы комплемента, активируя его и совместно с серотонином и другими тромбоцитарными факторами и увеличивая сосудистую проницаемость (Н. Г. Астафьева, 1989; P. Sorensen, 1985).

Растущий интерес вызывает роль тромбоцитов в развитии IgE-зависимых реакций. Показано, что снижение содержания гликопротеидов IIa—IIIb в клеточной мембране тромбоцитов больных системной красной волчанкой под влиянием иммунных комплексов инициирует каскад IgE-зависимых реакций, которым принадлежит важная роль в развитии сосудистых поражений при этом заболевании (Л. М. Гарумова с соавт., 1989; R. Nachman, 1987).

Изменениям функциональной активности тромбоцитов принадлежит особая роль в патогенезе люпус-нефрита. Имеются основания предполагать, что пусковым механизмом пролиферации мышечных и соединительно-тканых элементов сосудистой стенки является локальная внутрисосудистая коагуляция, которая, возможно, связана с местной активацией тромбоцитов и выделением ими так называемого тромбоцитарного фактора роста (И. Н. Бокарев с соавт., 1989; G. Frampton с соавт., 1988). Об этом свидетельствует обнаружение в биоптатах почек таких больных тромбоцитарных агрегатов и отложений тромбоцитарных антигенов,  $\beta$ -тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4 и фибрина, которые вызывают частичную или полную окклюзию капилляров клубочков.

Наиболее распространенным системным заболеванием соединительной ткани является ревматоидный артрит, характеризующийся прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита с вовлечением в патологический процесс внутренних органов и сосудов.

Данные литературы о нарушениях в системе плазменного гемостаза у больных ревматоидным артритом разнонаправленны и подчас противоречивы. Так, исследуя показатели коагулограммы (время свертывания крови, толерантность плазмы к гепарину, тромбиновый и протромбиновый индексы, гепарин крови, фибриноген), А. Б. Зборовский и В. А. Скворцов (1976), Т. В. Сайковская (1985), Н. К. Еров (1986) отметили наличие гиперкоагуляционных изменений в плазме, нарастающих с увеличением активности патологического процесса. В то же время, при изучении отдельных показателей свертывающей и противосвертывающей активности плазмы

зарегистрированы и гипокоагуляционные изменения (Л. М. Коломиец, 1974, и др.).

Фибринолитическая система крови при ревматоидном артрите была подробно изучена Н. К. Еровым (1985, 1986) и И. А. Палиенко с соавторами (1989). Независимо от степени активности воспалительного процесса и стадии заболевания, отмечено угнетение фибринолитической активности плазмы, обусловленное снижением активности активаторов плазминогена и повышением концентрации ингибиторов активации плазминогена. Эти изменения регистрировались на фоне повышенного содержания фибриногена, фибриномономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена-фибрина. Значительное замедление лизиса эуглобулинового сгустка наблюдалось при всех видах фибринолиза — ферментативном, неферментативном и XIIa-зависимом. Эти изменения коррелировали с показателями активности ревматоидного процесса и были связаны с выраженностью аутоиммунных нарушений (гипокомплементемией, повышением титров ревматоидного фактора в крови и синовиальной жидкости и др.).

Ряд авторов (В. А. Насонова с соавт., 1982; Т. В. Саковская, 1985; Г. А. Белицкая с соавт., 1989), отметив снижение протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение уровня фибриногена и растворимых фибриномономерных комплексов, а также угнетение фибринолиза, делают вывод о развитии у больных ревматоидным артритом хронического ДВС-синдрома.

Особую роль в патогенезе нарушений внутрисосудистого свертывания при ревматоидном артрите играют кровяные пластинки. Определяя количество тромбоцитов в периферической крови таких больных, подавляющее большинство авторов (О. С. Третьякова и В. К. Вашкинель, 1987; S. Colli с соавт., 1982; M. Fagg с соавт., 1983, и др.) отмечают тромбоцитоз, выраженность которого коррелировала со степенью активности ревматоидного артрита. По мнению этих исследователей, увеличение числа тромбоцитов представляет собой компенсаторную реакцию в ответ на уменьшение продолжительности их жизни. Вызывая экспериментальный фибриноген-индуцированный артрит у кроликов, О. Selroos и О. Wegelius (1973) обнаружили накопление кровяных пластинок не только в крови, но и местно в тканях суставов, что соответствует представлению о причастности тромбоцитов к иммунному воспалению. В то же время С. А. Павлищук и Е. А. Венглинская (1978) обнаружили уменьшение количества тромбоцитов у обследованных ими больных ревматоидным артритом. Противоречивость представленных данных, возможно, обусловлена наличием у наблюдавшихся авторами больных различных стадий синдрома ДВС. Определенное значение могут иметь также обнаруженные P. Megerier и С. Da-

banian (1985) циркулирующие антитромбоцитарные антитела класса IgM.

Исследования функционального состояния тромбоцитов и их влияния на гемокоагуляционный потенциал крови при различном течении ревматоидного артрита весьма немногочисленны и касаются преимущественно их адгезивно-агрегационных свойств. Так, Е. Н. Дормидонтов с соавторами (1985), Р. М. Балабанова с соавторами (1990), Д. М. Пучиньян с соавторами (1990), S. Colli с соавторами (1982) указывают на повышение агрегационной активности пластинок, что, по мнению Т. Cunningham с соавторами (1986), связано с воздействием на них IgG-ревматоидного фактора и содержащих IgG иммунных комплексов. Повышенная чувствительность кровяных пластинок при ревматоидном артрите к агрегационным стимулам способствует активации их также и неиммунологическими факторами, в частности, коллагеном и адреналином (S. Colli и F. Colombo, 1982).

Активированные тромбоциты играют значительную роль в системе свертывания крови, в том числе в контактной активации фактора XII, воздействуя, таким образом, на коагуляционный гемостаз (P. Walch, 1984). Т. Cunningham с соавторами (1986) считают, что активация тромбоцитов, которая может быть начальным звеном ревматоидного васкулита, сопровождается высвобождением факторов, повышающих проницаемость сосудов, что способствует отложению циркулирующих иммунных комплексов и последующему развитию воспалительной реакции. Образование стойких тромбоцитарных агрегатов в микроциркуляторном русле приводит к замедлению скорости кровотока и ухудшению реологических свойств крови, что имеет важное значение в патогенезе ревматоидного васкулита, коррелируя с системными проявлениями и высокой лабораторной активностью (Р. М. Балабанова с соавт., 1990).

Вопрос об агрегационной активности тромбоцитов у больных ревматоидным артритом нельзя, однако, считать решенным. Так, Ф. И. Комаров с соавторами (1985) обнаружили замедление образования пластиночных агрегатов и повышение их стабилизации, которое, по данным С. А. Павлишук и Е. А. Венглинской (1978), прогрессировало по мере нарастания активности заболевания и находилось в прямой зависимости от комплементарной активности крови.

Учитывая фрагментарность и противоречивость данных литературы, нами (Е. Н. Амосова и М. А. Порошенко, 1992; М. А. Порошенко, 1992) было проведено комплексное углубленное исследование тромбоцитарно-плазменного гемостаза у больных ревматоидным артритом с определением в богатой и бедной тромбоцитами плазме показателей свертывающей и антисвертывающей активности по данным коагулограммы, ТЭГ и аутокоагуляционного теста, а также фибринолитической активности с помощью эуглобулино-

вого метода, стандартных фибриновых пластинок и паракоагуляционных тестов. Суммарный коагуляционный и фибринолитический резерв пластинок оценивали по степени влияния тромбоцитов на плазменный потенциал как разности соответствующих индексов тромбофилии пластиночной и беспластиночной плазмы (А. И. Грицюк с соавт., 1989). Определяли также общее количество тромбоцитов, их адгезивность, агрегационную способность с АДФ-индуктором, содержание фактора 3 (по Г. Ф. Еремину с соавт., 1973) и тромбопластиновую активность (по Б. И. Кузнику с соавт., 1969).

Для анализа закономерностей изменений тромбоцитарно-плазменного гемостаза в зависимости от выраженности ревматоидного воспаления больные были разделены на три группы. Во всех группах преобладали пациенты с полиартикулярным вариантом заболевания (соответственно 50,8, 63,2 и 75,8 % при I—III степени активности), медленно прогрессирующим течением (89,9, 96 и 88,7 %), II—III рентгенологической стадией (89,7, 74,9 и 72,6 %) и функциональной недостаточностью суставов II степени (59,3, 67,1 и 62,9 %). Системные проявления ревматоидного артрита, частота которых у обследованных с I, II и III степенью активности была незначительной и практически одинаковой (5,1, 7,9 и 8,1 %), включали лимфаденопатию, ревматоидные узлы и миокардит. Ни в одном случае не наблюдалось признаков поражения почек, серозных оболочек, нервной системы.

У больных всех трех групп отмечалось выраженное увеличение количества тромбоцитов (на 21,4, 25,3 и 16,6 %), сопровождавшееся их активацией, максимальной при II степени активности патологического процесса. Она проявлялась повышением адгезивной способности пластинок (при минимальной активности — на 24,6 % и умеренной — на 45,1 % по сравнению со здоровыми), увеличением степени агрегации (соответственно на 20,6 и 37,2 %), снижением степени дезагрегации (на 10,4 и 38,9 %), а также возрастанием содержания тромбоцитарного фактора 3 (на 82,8 и 85,1 %) и тромбопластической активности по Б. И. Кузнику во 2-й группе.

У больных с III степенью активности патологического процесса, несмотря на сохранение тромбоцитоза, развивались начальные признаки истощения активности пластинок и их дисфункции в виде снижения до нормальных величин повышенной тромбопластиновой активности, уменьшения уровня тромбоцитарного фактора 3 и возрастания степени дезагрегации по сравнению с показателями в предыдущей группе, что можно в определенной мере объяснить увеличением содержания в плазме продуктов паракоагуляции.

Характер изменений протромбиновой активности плазмы по данным аутокоагуляционного теста указывает на то, что уровень активного тромбопластина повышается уже при I степени активности ревматоидного артрита, достигая максимума при II степени и снижаясь до нормальных величин при III степени. Интересно от-

метить, что сходный характер имела динамика уровней тромбоцитарного фактора З и фактора V, которые непосредственно участвуют в образовании протромбиназы. Отмеченное у больных первой и второй групп уменьшение инактивации тромбопластина в сочетании с угнетением антитромбин-III-гепаринового комплекса также усугубляло прокоагулянтную направленность изменений плазменного гемостаза.

Повышенный уровень тромбопластина может быть косвенным показателем усиленного синтеза коллагена при контакте тромбоина с фибробластами, сопровождающегося освобождением тромбопластина и активаторов плазминогена (Л. П. Малежик, 1984). При этом пластинки у больных ревматоидным артритом третьей группы приобретали не свойственную им в норме способность угнетать инактивацию тромбопластина.

Анализ изменений показателей ТЭГ в бестромбоцитной и тромбоцитной плазме свидетельствует о наличии признаков гиперкоагуляции во всех трех фазах свертывания крови. При этом, по данным определения как отдельных параметров, так и интегрального тромбоэластографического индекса, свертывающая активность плазмы прогрессивно нарастала к III степени активности ревматоидного воспаления, тогда как прокоагулянтный потенциал тромбоцитов достигал своего максимума при II степени, в дальнейшем истощаясь.

Оценка изменений плазменного гемостаза и влияние на него тромбоцитов с помощью коагулограммы дополняет представления о гемокоагуляционных нарушениях в крови больных ревматоидным артритом. По данным этого метода, уже при I степени активности патологического процесса в плазме преобладали гиперкоагуляционные сдвиги за счет повышения фибриногеноподобной и фибринстабилизирующей активности, снижения содержания естественных антикоагулянтов. Выраженность этих сдвигов нарастала ко II степени активности, сохраняясь при III степени в основном на достигнутом уровне, за исключением фибриногена, содержание которого продолжало повышаться. На фоне гиперкоагуляционных изменений плазмы появлялись и признаки гипокоагуляции, которые при I степени активности проявлялись лишь в снижении общей свертывающей активности, оцениваемой по времени рекальцификации плазмы. При III степени активности гипокоагуляционные сдвиги, по данным этого теста, нарастали и распространялись на показатели протромбинового индекса.

Тромбоциты обладали повышенным по сравнению с показателем у здоровых свертывающим потенциалом, что усугубляло гиперкоагуляционные изменения в плазме. Благодаря фибриназной, фибриногеноподобной, фибринстабилизирующей и антигепариновой активности они оказывали влияние на все фазы свертывания крови. Эти свойства пластинок нарастали от I ко II степени

активности ревматоидного воспаления и в большей или меньшей степени угасали при III.

При рассмотрении отдельных составляющих свертывающего потенциала тромбоцитов обращало на себя внимание сочетание повышенной антигепариновой активности пластинок при I и II степени активности ревматоидного артрита со снижением плазменного содержания антитромбина III и гепарина, которые, по-видимому, расходуются при активизации внутрисосудистого свертывания крови. К усугублению гиперкоагуляционной направленности плазменного потенциала приводит также резкое повышение под влиянием тромбоцитов активности фактора XIII, что способствует укреплению фибрина и переходу растворимого фибрина в нерастворимый (В. П. Балуда с соавт., 1980). Повышенная у больных с I степенью активности ревматоидного артрита фибриназная активность пластинок при II степени активности возрастала и сохранялась на этом уровне при III степени. Поскольку фактор XIII образуется в печени, костном мозге и синовиальной оболочке суставов (В. Г. Андреевко, 1979), имеются основания полагать, что гиперпродукция этого фактора у больных ревматоидным артритом непосредственно связана с развитием синовита.

Как показал анализ состояния фибринолитической системы, у обследованных больных отмечалось значительное угнетение фибринолиза эуглобулиновой фракции плазмы и XIIIa-зависимого фибринолиза. Усугубление этих изменений по мере нарастания активности патологического процесса от I ко II степени с последующей стабилизацией при III степени активности ревматоидного артрита способствовало нарушению метаболизма фибриногена и фибрина и, тем самым, их отложению в тканях и хронизации ревматоидного воспаления (Н. К. Еров, 1986).

Тромбоциты у больных первых двух групп значительно уменьшали свое активизирующее влияние на фибринолиз эуглобулиновой фракции, утрачивая его в третьей группе.

Уровень ингибиторов активации плазминогена в бестромбоцитной и тромбоцитной плазме на фоне угнетения общей фибринолитической активности и XIIIa-зависимого фибринолиза при I и II степени активности был повышен, а при III снижался до уровня нормы. Плазменное содержание антиплазминов и антиплазминовая активность пластинок также уменьшались от I к III степени активности ревматоидного артрита, что обусловлено, вероятно, как усиленным потреблением, так и уменьшением синтеза этих факторов в ретикулоэндотелиальной системе. При этом у больных третьей группы, в отличие от предыдущих, появлялись активаторы плазминогена. Такая разнонаправленность изменений отдельных звеньев фибринолитической системы связана, возможно, с повышением содержания в крови растворимых фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена и фибрина (Г. В. Андреевко, 1977),

содержание которых у больных ревматоидным артритом прогрессивно нарастало от I ко II степени активности, сохраняясь на достигнутом уровне при III степени. Подобное противоречие между значительным увеличением содержания продуктов паракоагуляции и угнетением процессов фибринолиза может свидетельствовать о местном повышении фибринолитической активности в очагах воспаления с интенсивным расходом плазминогена и отражать скрыто протекающий локальный синдром ДВС (З. С. Баркаган, 1988).

Нормализация содержания ингибиторов активации плазминогена в тромбоцитной плазме у больных с III степенью активности ревматоидного артрита, в отличие от показателей у больных первой и второй групп, обусловлена, возможно, «истощением» пластинок и, наряду с нарастающим понижением уровня антиплазминов, приводила к восстановлению сниженного фибринолитического потенциала плазмы. Этому же способствовало и характерное для таких больных увеличение суммарного фибринолитического потенциала пластинок, в определенной мере связанное с уменьшением их антиплазминовой активности и способности ингибировать активацию плазминогена.

Таким образом, для больных ревматоидным артритом I степени активности характерно повышение прокоагулянтного потенциала и угнетение антисвертывающих и фибринолитических свойств тромбоцитов, нарастающее при II степени активности. Обладая повышенной протромбиназной активностью, пластинки оказывают влияние на самое начало процессов свертывания крови, что играет роль в тромбинообразовании в очагах воспаления. При III степени активности ревматоидного артрита начинает проявляться метаболическое «истощение» пластинок, в результате чего уменьшается выраженность их прокоагулянтного влияния и полностью утрачивается антигепариновая активность.

При этом общая фибринолитическая активность возрастает, что, с учетом увеличения содержания продуктов паракоагуляции, отражает разбалансированность гипо- и гиперкоагуляционных гемостазиологических механизмов с нарастанием ДВС.

Выявленные закономерности позволили выделить новые информативные критерии активности ревматоидного артрита, базирующиеся на показателях степени влияния тромбоцитов на плазменный потенциал по коагулологическому индексу и индексу фибринолитической активности. При I степени активности патологического процесса величины этих интегральных показателей составляют соответственно 15—23 и 20—35 усл. ед., при II степени — более 24 и менее 19 усл. ед. и при III степени — менее 14 и более 36 усл. ед.

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием широкого спектра разнообразных аутоантител, среди которых наибольшее патогенетическое

и диагностическое значение имеют антитела к ДНК, РНК и различным нуклеопротеидам.

Одним из наиболее распространенных осложнений СКВ является геморрагический синдром. Его проявления варьируют от бессимптомных петехий и гематом до тяжелых кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных и др.), представляющих непосредственную угрозу для жизни больного. Данные литературы о распространенности геморрагий при СКВ весьма противоречивы и колеблются от 13 до 50 % (А. В. Иванова с соавт., 1985; Т. Echaridt с соавт., 1985, и др.). Достаточно часто (в 11—36 % случаев) отмечаются также тромботические осложнения (Л. З. Прудникова с соавт., 1989; G. Copard и M. Horellou, 1988, и др.). Их возникновение предположительно связывают с обнаружением так называемых антифосфолипидных антител, взаимодействие которых с антигенными детерминантами клеточной мембраны тромбоцитов приводит к разрушению пластинок с освобождением биологически активных веществ и индукторов агрегации. Таким образом, очевидна важность углубленного исследования различных звеньев системы гемостаза у этого контингента больных.

Как показывает анализ немногочисленных данных литературы, изменения свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем плазмы при СКВ отличаются разнонаправленностью и неоднозначностью. Так, Н. Я. Якимова и А. А. Суханов (1974), указывая на тенденцию к гипокоагуляции у больных с I и II степенью активности, отмечают ускорение тромбопластинообразования, наличие гиперфибриногенемии, повышенного потребления протромбина в сочетании с повышенным содержанием гепарина и усилением фибринолиза. Ю. В. Муравьев (1980) сообщает о частом повышении при СКВ содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина, которое при наличии нефрита определяется не только в крови, но и в моче. Увеличение уровня фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена-фибрина зарегистрировали также Г. А. Белицкая с соавторами (1989). Активность фибринолиза в сочетании с абсолютной или относительной гипофибриногемией и увеличением времени и интенсивности кровотечения по Дюке А. В. Иванова с соавторами (1982) рассматривают как факторы, повышающие вероятность кровоточивости у таких больных.

И. С. Соловьев (1975) и Н. Л. Корчма (1982), наоборот, сообщают об усилении антитромбопластиновой активности, снижении потребления протромбина и угнетении фибринолиза при II и III степени активности СКВ. По данным И. М. Ганджи (1973), В. М. Сахарчук с соавторами (1987), при I степени активности липоидного воспаления усиливается антигепариновая активность и ускоряется фибринолиз, которые при III степени активности сменяются угнетением.

Противоречивость отмеченных различными исследователями изменений плазменного гемостаза в определенной мере обусловлена, по-видимому, влиянием на них функционального состояния тромбоцитов, а также характера лечения.

Тесная связь функционального состояния тромбоцитов с напряжением процессов иммуногенеза у больных СКВ обуславливает их особую роль в патогенезе нарушений внутрисосудистого свертывания при этом заболевании.

Как известно, тромбоцитопения является одним из диагностических критериев СКВ, принятых Американской ревматологической ассоциацией (1982). Она отмечается у 14—26 % больных и, по мнению R. Dixon и W. Rosse (1975), G. Gelfand с соавторами (1985), казывает на высокую активность патологического процесса. Последнего, однако, не смогли обнаружить другие авторы (M. Howard B. Firkin, 1983; G. Ichikawa с соавт., 1988). Развитие тромбоцитопении при СКВ обусловлено как аутоиммунными реакциями, так коагулопатией потребления.

Исследования функционального состояния тромбоцитов при СКВ касаются в основном изучения их адгезивной и агрегационной способности и весьма немногочисленны. Так, С. Рагайшис с соавторами (1978) указывают на резкое увеличение степени агрегации пластинок с АДФ при уменьшении скорости агрегации вследствие дезагрегации, объясняя этот факт компенсаторной дисфункцией тромбоцитов. Сходные данные получены В. Firkin и J. Booth (1978). Выявленные ими изменения по выраженности коррелируют с активностью заболевания. Напротив, В. Н. Маляровский (1968), Р. М. Балабанова и Н. Г. Гусева (1977) обнаружили снижение степени агрегации пластинок с АДФ и нарушение их дезагрегации. При этом они не смогли выявить какой-либо связи нарушений агрегационной способности пластинок с активностью липоидного воспаления.

С. Dorsch и J. Megerhoff (1982) проследили разнонаправленные изменения агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном и адреналином, чаще в сторону ее снижения. Тромбоциты таких больных не отличались от таковых у здоровых по продукции малондальдегида в ответ на N-этилмалеймид, чем подтверждается независимость агрегации от синтеза простагландинов. Однако у больных со сниженной коллаген-агрегацией тромбоцитов выявлено значительное уменьшение уровня серотонина в пластинках, что свидетельствует о корреляции между уменьшением содержания компонентов граул тромбоцитов и снижением агрегации в ответ на коллаген. ДНК-ингибировала, а ДН-аза активировала коллаген-агрегацию тромбоцитов. Способность восстанавливать агрегацию путем добавления ДНК-азы свидетельствовала о том, что дефект агрегации тромбоцитов при СКВ обратим и, вероятно, обусловлен наличием свободной или связанной с тромбоцитами ДНК. Авторы не смогли обна-

ружить зависимость выраженности нарушений агрегации пластинок от степени активности липоидного воспаления.

Нами (Е. Н. Амосова и Н. Г. Васькова, 1990; Н. Г. Васькова, 1990) был изучен плазменный и тромбоцитарный гемостаз у больных СКВ с различной активностью патологического процесса на основе определения в беспластиночной и пластиночной плазме комплекса общепринятых показателей свертывающей и антисвертывающей активности (по данным коагулограммы) и фибринолиза, а также оценки адгезивной и агрегационной (с АДФ) способности тромбоцитов и содержания тромбоцитарных факторов 3 (по Г. Ф. Еремину с соавт., 1973) и фактора 4 (по В. Г. Лычеву с соавт., 1974). Для интегральной количественной оценки общей направленности изменений функционального состояния пластинок использовали оригинальные (А. И. Грицюк с соавт., 1989, 1990) индексы: степень влияния тромбоцитов на плазменный свертывающий потенциал как разность индексов тромбофилии по данным коагулограммы в богатой и бедной пластинками плазме и индекс тромбоцитарной активации, определяемый по соотношению содержания пластиночных факторов 3 и 4.

Как показали полученные нами результаты, в плазме больных СКВ, независимо от активности патологического процесса, наблюдаются гипокоагуляционные сдвиги преимущественно кинетических параметров свертывания (времени рекальцификации, тромбинового индекса, потребления протромбина, толерантности плазмы к гепарину) при отсутствии существенных изменений показателей потенциальной свертывающей активности, за исключением содержания фибриногена, которое было повышенным во всех группах. Выраженность этих изменений нарастала с увеличением активности липоидного воспаления. На этом фоне тромбоциты у больных с I степенью активности патологического процесса проявляли повышенную функциональную активность с признаками дисфункции, о чем свидетельствовало увеличение уровня тромбоцитарного фактора 3 (на 70,2 %), фактора 4 (в 2,4 раза) и нарушение нормального соотношения этих факторов со снижением индекса тромбоцитарной активации на 28,4 %, что указывает на наличие скрытых тромбоцитопатических изменений.

По данным коагулограммы, тромбоциты оказывали прокоагулянтное влияние на все фазы свертывания крови, обладая значительным свертывающим потенциалом, обусловленным увеличением их тромбопластической и антигепариновой активности и появлением тромбиноподобных, фибриногеноподобных и фибринстабилизирующих свойств. С учетом заметного возрастания антитромбиновой и антитромбопластиновой активности плазмы подобные изменения гемостатического резерва пластинок носят, по-видимому, корректирующий характер, однако оказываются неспособными вы-

вать существенное увеличение плазменного прокоагулянтного потенциала.

При анализе показателей фибринолитического плазменного потенциала у больных рассматриваемой группы выявлены признаки его угнетения. При этом тромбоциты утрачивали присущее здоровым активирующее влияние на фибринолиз вследствие снижения уровня активаторов плазминогена с сохранением высокой антиплазминовой активности. Подобный характер влияния тромбоцитов на фибринолитический потенциал плазмы следует рассматривать как проявление адаптационно-компенсаторных возможностей пластинок.

У больных со II степенью активности патологического процесса, в отличие от предыдущей группы, наблюдались увеличение адгезивных свойств тромбоцитов и несколько иной характер активации пластиночных факторов. При неизменном уровне тромбоцитарного фактора 3 наблюдалось резкое (в 3,3 раза) повышение уровня фактора 4, что приводило к значительному снижению индекса тромбоцитарной активации (на 65,2 %). При анализе коагулометрических показателей плазменного потенциала у больных этой группы обращало на себя внимание появление диссоциации между высокой антитромбинной активностью и снижением уровня естественных антикоагулянтов, что свидетельствовало о разбалансированности свертывающего и антисвертывающего потенциала плазмы.

Тромбоциты утрачивали прокоагулянтное влияние за счет существенного снижения фибринстабилизирующей активности, что приводило к уменьшению степени влияния тромбоцитов. При этом пластинки не только лишались способности активировать процессы фибринолиза зуглобулиновых сгустков, но и в значительной степени (на 56,2 % по сравнению с больными с I степенью активности) утрачивали свои антиплазминовые свойства. Подобный характер изменений функциональной активности тромбоцитов свидетельствовал о дальнейшем снижении их компенсаторных возможностей, направленных на коррекцию нарушений плазменного свертывающего потенциала.

В отличие от двух предыдущих групп, у больных с III степенью активности липоидного воспаления наблюдались умеренная тромбоцитопения, признаки рефрактерности агрегационной активности и значительное уменьшение тромбопластического потенциала тромбоцитов при дальнейшем возрастании уровня тромбоцитарного фактора 4 (в 5,5 раза). Отмечавшееся при этом прогрессивное снижение индекса тромбоцитарной активации (на 84,3 % по сравнению с нормой) свидетельствовало о нарастании тромбоцитопатических изменений по мере увеличения активности волчаночного воспаления. Изменения показателей коагулограммы характеризовались усугублением кинетической гипокоагуляции плазмы в сочетании с гиперкоагуляционной направленностью параметров ее потенци-

альных свертывающих процессов. Подобная направленность изменений коагулометрических показателей является, по-видимому, отражением скрыто протекающих процессов внутрисосудистого свертывания крови и обуславливает большую вероятность развития тромбогеморрагических осложнений.

Кровяные пластинки больных рассматриваемой группы утрачивали фибринстабилизирующую, тромбиноподобную и антигепариновую активность, что подтверждалось дальнейшим снижением степени влияния тромбоцитов на коагуляционный плазменный потенциал (на 89,2 %). Характерно, что, несмотря на значительное увеличение тромбоцитарного фактора 4, пластинки не проявляли своих антигепариновых свойств, что, с учетом тромбоцитопении, по-видимому, связано с повышенным разрушением пластинок в результате внутрисосудистой коагулопатии. Повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, свидетельствовавшее о внутрисосудистом свертывании и определявшееся уже при минимальной активности липоидного воспаления, у больных с III степенью активности СКВ достигало максимума и сопровождалось значительным снижением прокоагулянтных свойств тромбоцитов вследствие их метаболического «истощения». Подобные тромбоцитопатические изменения, вызывающие глубокие нарушения коагуляционного потенциала пластинок, обусловлены, вероятно, воздействием на клеточную мембрану этих форменных элементов иммунных комплексов (Г. Н. Дранник, 1988; И. Н. Бокарев с соавт., 1989).

Выявленные закономерности позволили выделить новые информативные критерии оценки активности липоидного воспаления, являющиеся интегральными показателями функционального состояния тромбоцитов — индекс тромбоцитарной активации и степень влияния тромбоцитов на плазменный потенциал по данным коагулограммы. Для I степени активности СКВ эти показатели составляют соответственно более 1,5 и 1 усл. ед., для II степени — 0,6—1,4 и 0,4—0,9 усл. ед. и для III степени — менее 0,5 и 0,3 усл. ед.

Имеются основания полагать, что геморрагический синдром при СКВ может быть связан с циркулирующим волчаночным антикоагулянтом (З. С. Баркаган, 1988; К. Wysocka и J. Kiezak, 1977), который представляет собой группу сходных друг с другом ингибиторов свертывания крови, принадлежащих IgG или IgM. Волчаночный антикоагулянт тормозит образование протромбиназного комплекса (E. Gomes с соавт., 1961; R. Breckenridge и O. Ratnoff, 1963) либо блокирует действие этого комплекса на протромбин, из-за чего замедляется трансформация последнего в тромбин (E. Vin и Z. Gaston, 1965). Вместе с тем, волчаночный антикоагулянт оказывает антипротромбиновое действие (З. С. Баркаган, 1988).

Нарушения свертываемости крови, вызываемые волчаночным антикоагулянтом, наиболее выражены при наличии тромбоцитопении (A. Zoeliger, 1969), а поэтому легче выявляются в бедной тромбоцитами или бестромбоцитной плазме.

Отдельные разновидности волчаночного антикоагулянта нарушают взаимодействие между собой факторов XII и XI или VIII и IX (R. Biggs и K. Denson, 1964; M. Coots с соавт., 1981), с чем, по-видимому, связано отмечаемое у части больных более выраженное нарушение внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (З. С. Баркаган, 1988).

Наличие волчаночного антикоагулянта должно быть заподозрено во всех случаях, когда выявляется увеличение парциального тромбопластинового времени свертывания (каолинового времени) бедной тромбоцитами плазме. Протромбиновое время при этом может быть слегка увеличенным или нормальным. Выявление у больных СКВ ложноположительных тестов на сифилис (реакция Вассермана, тест флоккуляции с кефалином) часто сочетается с наличием в плазме волчаночного антикоагулянта, поскольку последний легко связывается с фосфолипидами клеточных мембран и создает предпосылки к положительному выпадению указанных выше тестов. Нередко в этих случаях определяется также положительный прямой тест Кумбса.

Для более четкого выявления волчаночного антикоагулянта З. С. Баркаган (1988) рекомендует следующие тесты.

1. Определение протромбинового времени с ослабленным тромбопластином (активностью у доноров не 15—17 с, а 25—30 с).

2. Проба с ингибированием тканевого тромбопластина: 0,1 мл тромбопластина, разведенного в изотоническом растворе натрия хлорида 1:50, смешивают с 0,1 мл исследуемой плазмы, после чего смесь выдерживают 5 мин при 37 °С, затем к ней, как обычно, добавляют раствор кальция хлорида и определяют время свертывания. По сравнению с нормой такое протромбиновое время резко увеличено.

3. Увеличенное каолиновое время бедной тромбоцитами плазмы больного существенно снижается при введении в смесь взвеси тромбоцитов, кефалина или гемолизата эритроцитов (эритрофосфатаида).

4. При смешивании бедной тромбоцитами плазмы больного с бедной тромбоцитами плазмой донора в соотношении 1:1 (50 %) до 1:20 (5 %) каолиновое время свертывания в смеси при наличии волчаночного антикоагулянта существенно увеличивается по сравнению с контролем (например, с 70 до 100 с).

5. В отличие от всех других антикоагулянтов, волчаночный фактор не прогрессивно ингибирует показатели каолинового и протромбинового времени с разведенным тромбопластином в процессе

инкубации, тогда как антитела к факторам свертывания прогрессивно подавляют их в течение 2—4 ч.

Целесообразно также проводить исследование с ядом змеи гюрзы, который активизирует фактор X, подобно комплексу тканевый тромбопластин + фактор VII, однако, в отличие от последнего, не содержит аналогов фактора 3 тромбоцитов или кефалина. Поэтому действие волчаночного антикоагулянта в большей степени сказывается на пробе с ядом (если исследования проводят на бестромбоцитной плазме), чем на протромбиновом тесте (З. С. Баркаган с соавт., 1973, 1977).

Кроме волчаночного антикоагулянта, нарушения гемостаза у больных СКВ могут быть обусловлены иммунной тромбоцитопенией, появлением в крови иммунных ингибиторов различных факторов свертывания крови, а также действием других неспецифических белковых ингибиторов. Так, кроме волчаночного антикоагулянта, при этом заболевании обнаружены макро- и иммуноглобулины, ингибирующие конечный этап свертывания крови (так называемый антитромбин V), и другие ингибиторы свертывания, представленные различными циркулирующими иммунными комплексами (З. С. Баркаган, 1988).

В противовес точке зрения о патогенетическом значении волчаночного антикоагулянта в развитии геморрагического синдрома, M. Vogt с соавторами (1983) обнаруживали его в основном у больных СКВ с тромбоэмболическими осложнениями. Это позволило авторам сделать вывод, что волчаночный антикоагулянт, по-видимому, является маркером повышенного риска развития тромботических процессов.

Не умаляя значения волчаночного антикоагулянта в развитии нарушений гемостаза при СКВ, необходимо отметить ведущую роль в их патогенезе синдрома ДВС, при котором наблюдаются как тромбозы, так и геморрагии. Усугублять эти нарушения и течение геморрагического синдрома могут также тромбоцитопения и тромбоцитопатия иммунного происхождения.

Системная склеродермия — диффузное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно. В основе заболевания лежат изменения соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу своеобразного облитерирующего эндартериолита. Наблюдаются нарушения метаболизма коллагена и других компонентов соединительной ткани, микроциркуляции с пролиферацией и деструкцией эндотелия, агрегация форменных элементов крови и др. (В. А. Насонова с соавт., 1983).

Изучение системы гемостаза при системной склеродермии, как указывают А. Л. Гребенев с соавторами (1981), привлекает внима-

ние исследователей в связи с важной ролью в патогенезе заболевания нарушений микроциркуляции и обнаруженных у некоторых больных приобретенных ингибиторов свертывания крови (R. Okraga и J. Carabello, 1977). Следует также иметь в виду тесную функциональную связь системы гемостаза и соединительной ткани, общими компонентами которых являются фибриноген и коллаген.

К настоящему времени опубликованы лишь единичные работы, посвященные изучению системы гемостаза при системной склеродермии, причем полученные результаты противоречивы.

К. Wysocka и соавторы (1977) не выявили у наблюдавшихся ими больных существенных отклонений от нормы в содержании фибриногена, активности фибринолиза, уровне плазминогена, антиплазминов и урокиназы. V. Bugáz и M. Bereczny (1975), наоборот, обнаружили увеличение концентраций фибриногена в плазме и уменьшение антикоагулянтной активности. Не выявили изменений у таких больных активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, количества тромбоцитов и фибрин-мономерных комплексов G. Gratwick с соавторами (1977).

А. Л. Гребнев с соавторами (1981) в первые дни госпитализации у 22 больных определяли в плазме каолиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбоиновое время, количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена, время лизиса эуглобулиновых сгустков, содержание фибрин-мономерных комплексов и фактора 4 тромбоцитов. Регистрировалась также ТЭГ, изучались показатели адгезивной способности тромбоцитов и ретракции кровяного сгустка.

Авторы обнаружили увеличение коагуляционной активности плазмы по каолиновому времени свертывания на фоне повышенного содержания фибрин-мономерных комплексов, сниженной фибринолитической активности и гипофункции тромбоцитов, что выражалось в нарушении их адгезивной способности, а также снижение ретракции кровяного сгустка. Эти изменения сочетались с увеличением фактора 4 тромбоцитов, что было расценено авторами как признак усиления секреторной реакции пластинок или их разрушения. У части больных при хроническом течении отмечено усиление фибринолиза.

Р. Lee с соавторами (1985) изучали у больных системной склеродермией количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень продуктов деградации фибриногена-фибрина, уровень циркулирующего и связанного фактора VIII и  $\beta$ -тромбоглобулина. Обращало на себя внимание **увеличение содержания связанного фактора VIII**, степень повышения которого коррелировала с тяжестью заболевания, а также в половине случаев — концентрации продуктов деградации фибриногена-фибрина.

Наколед, М. Канател с соавторами (1988) ретроспективно изучили системной склеродермией с помощью специальной методики повышенную адгезию тромбоцитов к коллагену.

Таким образом, предстоит продолжить исследования системы гемостаза при этом заболевании. Учитывая сосудистый характер многих поражений, следует особое внимание обратить на изучение антитромбогенных (антиагрегационных и антикоагулянтных) и фибринолитических свойств сосудистой стенки, пусковых факторов свертывания крови, а также факторов гемостаза, изменение которых может привести к нарушению гемоциркуляции.

Болезнь Шегрена — хроническое воспалительное заболевание экзокринных желез, главным образом слюнных и слезных, с постепенным развитием их секреторной недостаточности, а также с различными системными проявлениями (васкулит, лимфоидная инфильтрация тканей и др.). В половине случаев поражение сочетается с заболеваниями, в патогенезе которых имеют значение аутоиммунные нарушения, — ревматоидным артритом (наиболее часто), системной склеродермией, СКВ, хроническим активным гепатитом, тиреоидитом Хашимото (В. А. Насонова с соавт., 1983).

М. Ф. Безуглов с соавторами (1983) выявили выраженные нарушения микроциркуляции при болезни Шегрена, а в дальнейшем (М. Ф. Безуглов с соавт., 1988) — и изменения в системе гемостаза. Авторы изучали следующие показатели гемокоагуляции и фибринолиза: время свертывания крови в несиликонированных и силиконированных пробирках, время рекальцификации, тромботест, толерантность плазмы к гепарину, потребление протромбина, протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена, фибринстабилизирующий фактор, тромбоиновое время, гепарин и антитромбин III, фибринолитическую активность плазмы и ее эуглобулиновой фракции, паракоагуляционные тесты ( $\beta$ -нафтоловый, этаноловый и протамин-сульфатный), число тромбоцитов, ретракцию кровяного сгустка и адгезивность тромбоцитов к стеклу.

В результате исследований у больных по сравнению со здоровыми выявлено увеличение времени свертывания крови в несиликонированной пробирке, снижение активности фибринстабилизирующего фактора и фибринолитической активности, более выраженное при подостром варианте болезни. Количество тромбоцитов было нормальным, хотя ретракция кровяного сгустка была снижена. У многих больных наблюдалось увеличение содержания фибрин-мономерных комплексов по данным паракоагуляционных тестов. При этом отмечались разнонаправленные изменения коагулограммы: у одного и того же больного активация как свертывающего, так и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Одновременно у подавляющего большинства больных обнаруживали циркулирующие иммунные комплексы.



На основании приведенных данных авторы пришли к выводу о развитии при болезни Шегрена хронического ДВС-синдрома. При этом хронический компенсированный ДВС-синдром по совокупности выявляемых изменений наблюдался у 58,3 % больных с подострым вариантом болезни Шегрена и у 50 — с хроническим вариантом.

Выявленные у большинства больных изменения свертываемости крови и фибринолиза свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс системы гемостаза. Основываясь на полученных экспериментальных и клинических данных о важной роли в регуляции гемостаза и иммунонеза сосудистой стенки, Б. И. Кузник с соавторами (1983) высказывают предположение, что первичным механизмом микроциркуляторных и гемокоагуляционных нарушений при болезни Шегрена является повреждение сосудов иммунными комплексами. Такое предположение закономерно, но для его подтверждения необходимы подробные исследования сосудистого звена системы гемостаза.

**Системные васкулиты.** Среди системных васкулитов основное внимание исследователей по изучению гемостаза привлекли облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) и геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха), так как при первом развивается тромботический, а при втором — тромботический и геморрагический синдромы. Единичные работы посвящены более редким заболеваниям, например, узелковому периартерииту.

Облитерирующий тромбангиит, или тромбэндартериит (болезнь Бюргера), — хроническое воспаление сосудов, преимущественно артерий, с выраженными гиперпластическими процессами и тромбозом. Большинство исследователей, изучавших систему гемостаза у больных облитерирующим тромбангиитом, обнаруживали гиперкоагуляцию крови и угнетение фибринолиза, нарастающие параллельно утяжелению поражения сосудов (Л. П. Шуляк и Н. Г. Головкин, 1976; А. А. Реут и Я. Ш. Востриков, 1977). При этом были выражены как активация свертывающей системы крови за счет повышения активности тромбопластина, увеличения содержания протромбина, фибриногена и продуктов распада фибриногена (J. Kaniak с соавт., 1976; С. Macchione с соавт., 1983; J. Ambrus с соавт., 1984; S. Coccheri и G. Palareti, 1984), так и снижение активности противосвертывающей, прежде всего фибринолитической, системы (Д. Ф. Скрипниченко и Н. П. Сейко, 1978; А. А. Дюдинов и Н. И. Голубенкова, 1981; С. А. Боровков и В. Г. Шевчук, 1982; J. Kaniak с соавт., 1976).

Аналогичные изменения (гиперкоагуляция крови, угнетение фибринолиза) обнаруживали также R. Sternitzky и K. Seige (1983), которые пришли к заключению об их неспецифичности для этого заболевания.

Б. М. Быков с соавторами (1989) подробно изучали гемостаз как в системном (локтевая вена, аорта, бедренная артерия), так и в регионарном кровотоке (бедренная артерия): динамику показателей тромбоэластограммы, силиконового времени, каолинового времени свертывания, содержания антитромбина III, тромбин-генаринового времени, содержания фактора Виллебранда, Хагеман-зависимого фибринолиза, эуглобулинового лизиса, плазменного фибринолиза, этанолового и протамина-сульфатного тестов, а также спонтанной и АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов.

В результате исследований выявлены незначительные сдвиги гемостаза в системном кровотоке. По данным тромбоэластографии, в артериальном кровотоке (брюшная аорта, бедренная артерия) и венозной крови верхних (непораженных) конечностей достоверные изменения коагуляционного потенциала не определялись. При этом в системном кровотоке отмечена существенная активация спонтанной и АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. У большинства больных, особенно с тяжелыми поражениями сосудов (III—IV степень ишемии), выявлено значительное замедление Хагеман-зависимого фибринолиза и эуглобулинового лизиса. На этом фоне у больных с компенсированным состоянием (I—II степень ишемии) гемодинамики и трофики пораженных конечностей в системном кровотоке выявлено достоверное повышение содержания антитромбина III. Следовательно, система гемостаза у больных облитерирующим тромбангиитом конечностей в системном кровотоке реагирует на локальное поражение сосудов, а возможно, и участвует в патогенезе местного тромботического поражения. При этом не исключается первичность тромботического процесса в сосудах с последующей реакцией системного характера.

В зоне поражения сосудов, по данным тромбоэластографии, выявлены признаки локальной венозной гиперкоагуляции крови, более выраженной при значительной распространенности окклюзионного процесса в артериальном русле с нарастанием ишемии (III—IV степень).

При изучении факторов, участвующих в регионарном повышении коагуляционного потенциала крови, установлена существенная перестройка системы гемостаза в сосудах пораженных конечностей. У больных с компенсированным состоянием регионарной гемодинамики (ишемия I—II степени) в венозной крови пораженных конечностей выявлено достоверное повышение активности противосвертывающей (антигемостаз III, антитромбиновый резерв плазмы) и плазминовой системы (эуглобулиновый лизис). При окклюзии подколенной и особенно бедренной артерий с развитием глубокой ишемии конечностей (ишемия III—IV степени) выявлялось значительное снижение регионарного уровня основных компонентов противосвертывающей системы (антигемостаз III, антитромбиновый

резерв), резкое замедление хагеман-зависимого фибринолиза и зуглобулинового лизиса.

Одновременно с указанными изменениями в венозной крови, оттекающей от нижних конечностей, в отличие от системного кровотока, отмечено значительное повышение уровня фактора Виллебранда, характеризующее поражение сосудистой стенки, более выраженное у больных с ишемией III—IV степени, а также заметное повышение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Ортостатическая нагрузка на фоне развития грубых нарушений сосудистого тонуса (гипертонус, ангиоспазм) и микроциркуляции у больных с ишемией конечности I—II степени приводила к увеличению времени свертывания крови в регионарном венозном кровотоке. У большинства же больных с ишемией конечностей III—IV степени отмечалось еще более выраженное уменьшение времени свертывания крови и формирования сгустка. В системном кровотоке при этом достоверных сдвигов не было.

Ортостатическая регионарная гипокоагуляция в зоне пораженных конечностей была обусловлена повышением активности антикоагулянтной и плазминовой систем крови, при критической (III—IV степени) ишемии конечностей ортостатическая нагрузка, кроме усиления признаков гиперкоагуляции крови, сопровождалась еще более значительным снижением антикоагулянтной (антитромбин III, антитромбиновый резерв) и плазминовой (зуглобулиновый лизис, Хагеман-зависимый фибринолиз) активности.

Таким образом, по мнению авторов, нарушения в системе гемостаза у больных облитерирующим тромбангиитом связаны главным образом с локальным расстройством гемокоагуляции и фибринолиза. Пусковые механизмы системы гемостаза вызывают активацию местных сосудистых и тромбоцитарных факторов. Локальное перенапряжение и последующее истощение (угнетение) противосвертывающих (антикоагулянтных и фибринолитических) механизмов с развитием предтромботической ситуации закономерно возрастают с усилением тяжести поражения и достигают максимума при критической ишемии.

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха) — множественный микротромбоваскулит иммунного генеза, характеризующийся геморрагически-экссудативными кожными высыпаниями, суставным и абдоминальным синдромами и явлениями гломерулонефрита.

Изменения в системе гемостаза при этом заболевании не специфичны и соответствуют картине ДВС-синдрома с превалированием явлений гиперкоагуляции крови (глава II). В дополнение к этому З. С. Баркаган (1988) указывает на повышение в 1,5—3 раза уровня фактора Виллебранда, степень которого соответствует тяжести

и распространенности поражения сосудов. Для подбора необходимой терапевтической дозы гепарина необходимо выявить гиперфибриногемию, отражающую остроту и тяжесть болезни, а также определить антитромбин III и степень гепаринорезистентности плазмы (З. С. Баркаган, 1988).

Довольно часто при геморрагическом васкулите обнаруживают также повышение уровня фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена-фибрина (Г. А. Белицкая с соавт., 1989).

С. Б. Донская с соавторами (1987) изучали аутокоагуляционный тест у детей, больных геморрагическим васкулитом. Выявлены 3 типа изменений аутокоагулограммы: гиперкоагуляционный (изменение показателей в сторону гипокоагуляции), диссоциированный, или дисбалансный (изменение показателей в сторону гипер- и гипокоагуляции, отражающее последовательную смену фаз гипергипокоагуляционного, или ДВС-синдрома) и гипокоагуляционный (изменение показателей в сторону гипокоагуляции). Несомненно, изменения аутокоагуляционного теста отражали течение различных фаз тромбгеморрагического синдрома, или синдрома ДВС.

Узелковый периартериит — системный васкулит, характеризующийся системным поражением артерий преимущественно среднего и мелкого калибра, связанным с гиперергической иммунологической реакцией организма в ответ на инфекцию, интоксикации, лекарственные средства, вакцины, сыворотки и т. д. Как исход и осложнение васкулита развиваются облитерация и тромбоз сосудов, аневризмы, разрывы сосудов, инфаркты внутренних органов, кровотечения, очаги некроза, атрофия, склероз и кровоизлияния.

Н. Я. Ярыгин с соавторами (1980) обнаружили наклонность крови к гиперкоагуляции, более выраженную в активной фазе процесса. При тромботических осложнениях гиперкоагуляция крови сменяется гипокоагуляцией.

Л. А. Исаева с соавторами (1972) у детей с узелковым периартериитом без инфарктов и геморрагий не выявили каких-либо специфических изменений гемокоагуляции. При инфарктах внутренних органов и периферических гангренах на фоне небольшой гипокоагуляции и нормального уровня гепарина в крови наблюдалось очень высокое содержание фибриногена и угнетение фибринолиза за счет повышения содержания антиплазминов.

Приведенные изменения показателей гемостаза, вероятно, отражают развитие при этом заболевании синдрома ДВС.

Изменения свертываемости крови и фибринолиза у больных с тромбозами можно использовать для диагностики и выбора адекватных доз для проведения рациональной тромболитической и антикоагулянтной терапии.

В литературе все еще приходится встречаться с мнением, что для острого периода тромбоза характерны признаки гиперкоагуляции крови и угнетения фибринолиза. Правда, высказывается и такая точка зрения, что в этих случаях вследствие компенсаторной реакции свертываемость крови может снижаться, а фибринолиз — усиливаться.

Анализ показателей гемостаза у больных с застойной недостаточностью кровообращения на почве ИБС, ревматизма и ревматических пороков сердца в ближайшие дни перед возникновением тромбозомболических осложнений не позволил Е. П. Панченко (1981) констатировать выраженное предтромботическое состояние. При этом, однако, были выявлены признаки латентного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в виде умеренного увеличения уровня растворимого фибрина, фибриногена, продуктов расщепления фибриногена-фибрина, а также уменьшения до нижней границы нормы активности антитромбина III. Эти изменения свидетельствовали о потенциальной готовности больных этой группы (в основном с ХНК IIB—III стадий, замедленным кровотоком, с частыми флеботромбозами вен нижних конечностей, варикозно измененными венами и нарушениями ритма сердца) к развитию тромбозомболических осложнений.

В ранний период тромбозомболических осложнений (часы, первые сутки) выявлено резкое увеличение растворимого фибрина, что отражает массивное тромбино- и фибринообразование и подтверждает, по мнению автора, значение этого теста в диагностике тромбозомболических осложнений.

Установлена тенденция к снижению уровня фибриногена плазмы, что, вероятно, связано с его утилизацией в фибрин при возникновении внутрисосудистого или внутрисердечного тромба (коагулопатия потребления).

В ответ на усиленное тромбозомбообразование в сосудистом русле появляется большое количество плазмина, что подтверждается лавинообразным нарастанием содержания продуктов расщепления фибриногена-фибрина (увеличение от 4 до 50 раз по сравнению с предтромботическим периодом). Активность антитромбина III в связи с его потреблением снижается.

Таким образом, заключает автор, в ответ на активацию свертывающей системы в виде массивной тромбинемии и развития внут-

рисосудистого свертывания крови отмечается компенсаторная реакция фибринолитической системы, проявляющаяся лизисом свежего фибрина (высокий уровень продуктов расщепления фибриногена-фибрина), возможности которой, однако, недостаточны, так как клинические признаки внутрисосудистого тромбозомбообразования в виде тромбозомболического синдрома сохраняются. Однако отсутствие при этом развернутого синдрома ДВС и ограниченное распространение тромботического процесса свидетельствуют о роли активированной фибринолитической системы, антитромбина III, продуктов расщепления фибриногена-фибрина в осуществлении защитной реакции организма. Возникновение макротромбозов у больных с застойной недостаточностью кровообращения на фоне хронического латентного ДВС-синдрома является признаком срыва длительной адаптации организма к хронически протекающему повышенному тромбино- и фибринообразованию, что может быть связано с истощением компенсаторных противосвертывающих механизмов.

При возникновении повторных тромбозомболических осложнений установлено постепенное истощение фибринолитической системы, что подтверждается снижением уровня продуктов расщепления фибриногена-фибрина, значительно сниженной активностью антитромбина III, высоким уровнем растворимого фибрина.

У лиц, умерших от тромбозомболических осложнений, отмечался высокий уровень растворимого фибрина. Тромбинемия способствовала переходу фибриногена в фибрин. Активность фибринолиза была значительно снижена, что выражалось в резком уменьшении концентрации продуктов расщепления фибриногена-фибрина по сравнению с больными с благоприятным исходом тромбозомболических осложнений. Одновременно снижалась активность антитромбина III.

Таким образом, снижение содержания фибриногена и концентрации продуктов расщепления фибриногена-фибрина, дальнейшее уменьшение концентрации антитромбина III можно отнести к неблагоприятным факторам, определяющим плохой прогноз при застойной недостаточности кровообращения и тромбозомболических осложнениях. Сохраненная активность фибринолитической системы при повторных тромбозомболиях является благоприятным прогностическим признаком, несмотря на тяжесть клинического течения заболевания. Тромбино- и фибринообразование при этом могут уменьшить содержание продуктов расщепления фибриногена-фибрина, обладающих антикоагулянтными свойствами.

Г. Н. Дранник с соавторами (1987), рассматривая характер изменений растворимого фибрина и продуктов расщепления фибриногена-фибрина при различных заболеваниях, приводят результаты многочисленных исследований по их изучению у больных с тромбозомболией легочной артерии. Полученные ими данные свидетельствуют как о значительном их увеличении и значении в диагности-

заболевания, так и с психическим характером этого увеличения, что лишает эти показатели диагностической ценности. Высказывается мнение, что при легочной тромбоэмболии источником продуктов расщепления фибриногена-фибрина является не эмбол, а откладывающийся на нем фибрин, который подвергается лизису.

Таким образом, диагностика и дифференциальная диагностика тромбоэмболии легочной артерии должны строиться на комплексной основе с учетом клинических и специальных исследований, а определение содержания растворимого фибрина и продуктов расщепления фибриногена-фибрина вряд ли имеет даже вспомогательное значение, так как повышение его встречается при многих заболеваниях.

Нами были изучены показатели тромбоэласто- и коагулограммы и фибринолиза у 104 больных с тромбоэмболиями в острый (в 1-е сутки заболевания) и отдаленный (через 5—12 мес) периоды тромбоза. Тромбоэмболические осложнения локализовались в мозговых сосудах, легочной артерии и ее ветвях, подвздошных артериях нижних конечностей, сосудах почек и селезенки, брыжеечных сосудах и возникали на фоне атеросклероза, гипертонической болезни и ревматизма. Мы сочли возможным объединить тромбоэмболии, развивающиеся при различных заболеваниях, так как этим заболеваниям, в общем, присущи одинаковые изменения свертываемости крови и фибринолиза: гиперкоагуляция крови за счет уменьшения содержания физиологических антикоагулянтов и угнетение фибринолиза в результате повышенного уровня ингибиторов фибринолиза.

В острый период тромбоза на тромбоэластограмме довольно часто (по отдельным показателям, в 36—56 % случаев) наблюдались признаки гиперкоагуляции крови. В 41—58 % случаев показатели не отличались от нормы, а в 2—6 % случаев некоторые из них свидетельствовали о гипокоагулятивном состоянии. Аналогичные изменения, которые незначительно (недостаточно) отличались от исходных данных, были выявлены и в отдаленный период тромбоза.

На коагулограмме, как правило, в острый период тромбоза, кроме нормальных величин, регистрировались в одних случаях признаки гиперкоагуляции крови, в других — гипокоагуляции. Если исключить такие показатели, как индекс Квика и время рекальцификации плазмы, с помощью которых редко выявляют признаки тромбофилии, то можно сказать, что гиперкоагуляция крови наблюдается в 31—60 % случаев, гипокоагуляция (исключая фибриноген) — в 22—37 %, нормальные величины — в 18—70 % случаев. В отдаленный период тромбоза отмечались те же изменения без достоверных различий.

Аналогичная картина наблюдалась и при изучении показателей фибринолитической системы крови. Общая фибринолитическая активность крови в острый и отдаленный периоды тромбоза была

сниженной, повышенной и нормальной. Угнетение фибринолиза выявлено в 20—43 и 23—44 % случаев в соответствующие периоды, активация — в 27—38 и 13—16 %, нормальные показатели — в 30—42 и 41—64 % случаев. Среди отдельных компонентов фибринолитической системы крови часто обнаруживались признаки угнетения фибринолиза: снижение содержания плазминогена в 26—33 % случаев в соответствующие периоды, нарушение быстрой его активации — в 32—46 %, повышение содержания ингибиторов активации плазминогена — в 33—38,5 %, антиплазминов в плазме крови — в 62 и 65 %, общего количества антиплазминов в сыворотке крови — в 64 и 42 %, быстрых антиплазминов — в 46—21 % случаев. Различие было достоверным лишь по частоте повышения общего количества антиплазминов и быстрых антиплазминов. Одновременно с этим очень часто (в 35—79 % случаев) показатели не были изменены, а некоторые из них свидетельствовали о признаках активации фибринолиза в виде появления активаторов плазминогена и плазмина (в 19—35 % случаев).

Следовательно, и в острый, и в отдаленный периоды тромбоза регистрируются сходные изменения, которые в связи с этим не имеют существенного диагностического значения.

Среди ревматических заболеваний особенно высокий риск развития тромботических и геморрагических осложнений имеется при СКВ. Так, тромботические осложнения отмечались у 16,6 % обследованных нами больных, а геморрагические — у 19,3 % (Е. Н. Амосова и Н. Г. Васькова, 1990; Н. Г. Васькова, 1990).

Выявляемость тромбозов и геморрагий, по секционным данным, была еще выше и составила соответственно 27,6 и 52,1 %. При этом одновременное возникновение тромбозов и геморрагий было зарегистрировано у 18,5 % обследованных. Самой частой локализацией тромбозов у умерших были мелкие ветви легочной артерии (28,4 % случаев) и церебральные сосуды (28 %), реже — почечные (21,7 %), венечные (18,1 %) и селезеночные (4,3 %) артерии. Геморрагические проявления по локализации распределялись следующим образом: желудочно-кишечные кровотечения — у 40,2 % умерших больных, подкожные кровоизлияния — у 24,5 %, кровоизлияния в мозг — у 19,2 %, в слизистую оболочку мочевого пузыря — у 10,4 %, в надпочечники — у 8,6 %, в слизистую оболочку верхних дыхательных путей — у 7,1 %.

Проведенный нами (Е. Н. Амосова и Н. Г. Васькова, 1990; Н. Г. Васькова, 1990; Е. Н. Амосова с соавт., 1992) анализ изменений плазменно-тромбоцитарного гемостаза у больных СКВ II—III степени активности с наличием тромботических и геморрагических осложнений позволил выявить определенные закономерности.

У больных с тромботическими осложнениями изменения коагулометрических показателей бестромбоцитной плазмы отличались значительной разнонаправленностью. Так, при определении пара-

метров, характеризующих потенциальную свертывающую активность плазмы, отмечались признаки умеренной гиперкоагуляции, о чем свидетельствовало увеличение уровня фибриногена, XIII фактора и уменьшение содержания гепарина. В то же время показатели, характеризующие кинетические параметры свертывания плазмы — время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину и потребление протромбина, имели отчетливую гиперкоагуляционную направленность.

Сравнительная оценка коагулометрических параметров в группе больных СКВ с тромботическими осложнениями и неосложненным течением выявила признаки гиперкоагуляции по показателям протромбинового индекса, фибринстабилизирующего фактора, гепарина и потребления протромбина. Остальные показатели не претерпевали существенных изменений.

Хотя общее количество тромбоцитов в среднем оставалось в пределах нормы и не отличалось от такового у больных без тромбогеморрагических проявлений, в 53,3 % случаев тромбоциты сочетались с тромбоцитопенией. Функциональная активность пластинок была, однако, значительно увеличена, о чем свидетельствовало повышение адгезивности и уровня тромбоцитарных факторов 3 и 4 по сравнению с таковыми как у здоровых, так и у больных с неосложненным течением СКВ. При оценке агрегационной функции определялось лишь умеренное увеличение скорости образования агрегатов в сопоставлении с контролем при отсутствии ее изменений у пациентов без тромбогеморрагических проявлений.

Тромбоциты у больных с тромбозами обладали более высоким, чем у здоровых и у больных без тромбогеморрагических осложнений, прокагулянтным резервом. Так, у них определялось значительное увеличение общей свертывающей активности пластинок по показателям времени рекальцификации и толерантности плазмы к гепарину, а также фибриногеноподобной и антигепариновой активности. В то же время, в отличие от показателей у больных без тромбогеморрагических проявлений, тромбоциты у больных рассматриваемой группы не обладали тромбиноподобной активностью и не влияли на показатели протромбинового комплекса.

При анализе суммарных величин индекса тромбофилии тромбоцитной и бестромбоцитной плазмы выявлено возрастание коагуляционного резерва тромбоцитов на 52,2 % по сравнению с нормой и в 4,2 раза по сравнению с таковым у больных без тромбогеморрагических осложнений.

В бестромбоцитной плазме больных с геморрагическими проявлениями в сравнении с показателями у здоровых зарегистрированы гипокоагуляционные изменения по большинству коагулометрических показателей — времени рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину, потреблению протромбина, уровню фибриназы и тромбиновому индексу. При этом отмечено парадоксальное, на

первый взгляд, снижение содержания гепарина, что, с учетом выраженных гипокоагуляционных сдвигов, обусловлено, вероятно, его инактивацией белками «острой фазы» (З. С. Баркаган, 1988).

При сравнении показателей коагулограммы бестромбоцитной плазмы больных с геморрагиями и без тромбогеморрагических осложнений гипокоагуляционные изменения, отмечавшиеся по уровню потребления протромбина, фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, были в целом менее демонстративны.

На фоне уменьшения общего числа тромбоцитов (на 30,2 % по сравнению со здоровыми и на 28,4 % — с больными без тромбогеморрагий) значительно сниженной оказалась адгезивная способность пластинок. Это сопровождалось уменьшением по сравнению с обеими группами контрольного уровня тромбоцитарного фактора 3 при увеличении содержания фактора 4. Таким образом, активация пластиночных факторов при геморрагических проявлениях отличалась от таковой при тромботических осложнениях. Об этом свидетельствовали разнонаправленные изменения предложенного нами интегрального показателя — индекса тромбоцитарной активации (ИТА), определяемого по соотношению факторов 3 и 4: его снижение в первом случае на 89,2 % по сравнению с таковым у здоровых и на 66,4 % — по сравнению с показателем у больных без тромбогеморрагических проявлений и повышение во втором случае соответственно в 4,2 и 4,4 раза. Как и у больных с тромбозами, показатели агрегации пластинок существенно не менялись.

Тромбоциты у больных с геморрагическими проявлениями оказывали неоднозначное влияние на плазменные коагулометрические показатели. Так, несмотря на повышение по сравнению с нормой фибриногеноподобной активности, пластинки полностью утрачивали свои антигепариновые свойства, что свидетельствовало о нарастании тромбоцитопатических изменений и истощении коагуляционного резерва тромбоцитов. Отмечено также снижение влияния пластинок на общую свертывающую активность по времени рекальцификации и толерантности плазмы к гепарину.

По сравнению с показателями у пациентов с неосложненным течением заболевания выявлено снижение фибриногеноподобных свойств и фибринстабилизирующей активности пластинок с утратой ими тромбиноподобной активности.

При анализе суммарных индексов тромбофилии в анализируемых группах выявлено снижение коагуляционного резерва тромбоцитов в 2,3 раза по сравнению с нормой и на 64,2 % по сравнению с показателями у больных без тромбогеморрагических осложнений.

Следует отметить, что по ряду коагулометрических показателей плазменного потенциала (времени рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину, протромбиновому индексу, содержанию естественных антикоагулянтов) в группах больных с геморрагиче-

не наблюдалось.

Таким образом, кинетическая гипокоагуляция плазменного гемостаза является фоновым нарушением гемокоагуляционного потенциала у больных СКВ как с геморрагическими, так и с тромботическими осложнениями, в то время как характер изменений тромбоцитарной активности и состояния коагуляционного резерва пластинок имеет диаметрально противоположную направленность, что свидетельствует о приоритетной роли тромбоцитов в развитии указанных осложнений.

В бестромбоцитной плазме у больных СКВ с тромботическими осложнениями в сравнении со здоровыми и больными без тромбогеморрагических проявлений отмечено существенное угнетение фибринолитической активности по показателям времени лизиса эуглобулиновых сгустков, что в значительной степени было обусловлено нарастанием антиплазминовой активности. Уровень ингибиторов активации плазминогена у таких больных существенно не отличался от такового у здоровых при полном их отсутствии у больных без тромбогеморрагических осложнений.

Тромбоциты у больных анализируемой группы в сравнении с нормой и с показателями у больных без тромбогеморрагических осложнений полностью утрачивали активизирующее влияние на процессы фибринолиза по показателям времени лизиса эуглобулиновых сгустков, существенно не изменяя величины соответствующих параметров бестромбоцитной плазмы. При этом выявлено нарастание антиплазминового резерва пластинок в сравнении с нормой на 77,8 % при отсутствии антиплазминовых свойств тромбоцитов у пациентов без тромбогеморрагических осложнений.

В отличие от здоровых, пластинки у больных СКВ как с тромботическими осложнениями, так и без них не влияли на уровень ингибиторов активации плазмина в бестромбоцитной плазме.

Изменения плазменного фибринолитического потенциала у больных с геморрагическими проявлениями по показателям времени лизиса эуглобулиновых сгустков характеризовались его угнетением по сравнению с нормой. В то же время отмечено снижение уровней как антиплазминов, так и активаторов плазминогена при отсутствии в плазме ингибиторов активации плазминогена.

При сравнении фибринолитических свойств плазмы у больных анализируемой группы и у больных СКВ без тромбогеморрагических осложнений нами не выявлено существенных различий, за исключением активаторов плазминогена, которые у пациентов последней группы не определялись.

Тромбоциты у больных СКВ с геморрагическими осложнениями, в отличие от показателей у предыдущей анализируемой группы, оказывали значительное активизирующее влияние на процессы фибринолиза, вызывая более выраженное уменьшение времени

тромбогеморрагических осложнений (соответственно в 2 и 2,2 раза). В то же время пластинки у таких больных, как и у больных без тромбогеморрагических проявлений, в отличие от здоровых, практически не влияли на уровень антиплазминов плазмы. Подобную инертность тромбоциты больных с геморрагическими осложнениями проявляли в отношении содержания активаторов плазминогена, существенно не изменяя величины соответствующих показателей бестромбоцитной плазмы.

Следует отметить отсутствие существенных различий в состоянии плазменного фибринолитического потенциала, оцениваемого по времени лизиса эуглобулиновых сгустков, у больных СКВ с геморрагическими и тромботическими осложнениями, что согласуется с данными A. Robert, M. Olmer (1987) и G. Conard с соавторами (1988). Угнетение фибринолитической активности плазмы у больных обеих групп, вероятно, связано со снижением метаболизма фибриногена и фибрина на фоне полисистемности органических поражений с вовлечением в патологический процесс почек, серозных оболочек, интимы и адвентиции сосудов, синовиальной оболочки суставов, которые являются основными местами синтеза компонентов фибринолиза, в частности, активаторов плазминогена.

В отличие от однонаправленности изменений плазменного фибринолитического потенциала, влияние тромбоцитов на процессы фибринолиза у больных с тромботическими и геморрагическими осложнениями было дифференцированным, что отражало различную степень пластиночной активации и тромбоцитопатических нарушений и свидетельствовало о важной роли тромбоцитов в развитии указанных осложнений.

В обеих группах в сравнении с нормой определялся повышенный уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов по всем паракоагуляционным гестам. В то же время по сравнению с показателями у больных без тромбогеморрагических проявлений существенные различия соответствующих плазменных показателей выявлены лишь у больных с тромботическими осложнениями, у которых отмечено увеличение значений  $\beta$ -нафтолового, этанолового и протамин-сульфатного тестов, а также уровня продуктов деградации фибриногена и фибрина. Тромбоциты не оказывали существенного влияния на концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов беспластиночной плазмы во всех анализируемых группах.

Таким образом, характерные диахронотические изменения плазменного потенциала (кинетическая гипокоагуляция в сочетании с потенциальной гиперкоагуляцией) и повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, выявленное нами в группе больных СКВ с тромботическими осложнениями, позволяют заключить, что процессы внутрисосудистой коагуляции, наряду с измене-

ниями функциональной активности тромбоцитов, играют важную роль в развитии нарушений гемокоагуляционного гомеостаза.

В то же время у больных с геморрагическими проявлениями приоритетное значение в механизме возникновения соответствующих нарушений гемостатического потенциала имеет снижение функциональной активности пластинок и истощение их коагуляционного резерва, связанное, по-видимому, с глубокими аутоиммунными тромбоцитопатическими изменениями.

Как показали результаты корреляционного и регрессивного анализа, в группе больных СКВ с тромбоцитарными проявлениями величины индекса тромбоцитарной активации и степени влияния тромбоцитов на плазменный потенциал тесно коррелировали с уровнем растворимых фибрин-мономерных комплексов. Тесная связь интегральных показателей функционального состояния тромбоцитов и их коагуляционного резерва с уровнем продуктов паракоагуляции в плазме таких больных свидетельствует о важной роли тромбоцитарной активации в развитии тромбоцитарных осложнений СКВ. Полученные результаты согласуются с данными И. Н. Бокарева (1989) об облигатном участии тромбоцитов в процессах тромбообразования, связанных с синдромом ДВС у больных СКВ. Это положение имеет важное значение для оптимизации лечения таких больных, которое должно проводиться с учетом степени активации тромбоцитарного звена гемостаза и включать препараты, обладающие способностью ингибировать мембранную циклооксигеназу, фосфодиэстеразу и стимулировать аденилатциклазу (З. С. Баркаган, 1988).

Отсутствие корреляционной зависимости между величинами интегральных показателей тромбоцитарной активации и содержанием растворимых фибрин-мономерных комплексов в группе больных СКВ с геморрагическими проявлениями обусловлено, очевидно, различными механизмами, лежащими в основе геморрагофилических изменений этих звеньев гемостаза.

Таким образом, как показали исследования, приоритетное значение в развитии геморрагических осложнений у больных СКВ имеют изменения тромбоцитарного компонента гемостаза, обусловленные аутоиммунными тромбоцитопатическими нарушениями и связанные с нарушением «доступности» тромбоцитарного фактора 3 и снижением тромбопластической активности пластинок, что приводит к нарушению I фазы свертывания крови. В случаях вовлечения в патологический процесс почек важную роль в развитии тромбоцитопатических изменений может играть также «уремическая» тромбоцитопатия.

При определении показателей свертываемости крови и фибринолиза у больных в острый период тромбоза имеют в виду не столько выявление самого тромбоза, сколько получение информации

о состоянии гемокоагуляции для дифференцированного применения препаратов антикоагулянтного и фибринолитического действия.

Характер изменений гемокоагуляции и фибринолиза в острый период тромбоцитарных и геморрагических осложнений обусловлен в первую очередь наличием ДВС-синдрома в I—II стадиях, когда в обоих случаях наряду с гиперкоагуляционными сдвигами и признаками угнетения фибринолиза у одного и того же больного отмечаются в различной степени выраженные гипокоагулятивные сдвиги и признаки активации фибринолиза.

- Абдель Керим А. И. Свертывающая и фибринолитическая активность эритроцитов у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1982.— 22 с.
- Амосова Е. Н., Васькова Н. Г. Особенности тромбоцитопатических изменений у больных системной красной волчанкой // Наука и производство — здравоохранению.— К.: Б. н., 1990.— С. 151—152.
- Амосова Е. Н., Карпович Л. Г., Полтавец Н. И. и др. Особенности изменений гемостаза у больных дилатационной кардиомиопатией // Врачеб. дело.— 1989.— № 9.— С. 32—35.
- Амосова Е. Н., Порошенко М. А. Показатели свертывающей и фибринолитической активности тромбоцитов у больных ревматоидным артритом // Врачеб. дело.— 1992.— № 3.— С. 23—26.
- Ангелуца П. А. Свертывающая и фибринолитическая активность эритроцитов при различном течении острого периода инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1985.— 24 с.
- Андреев Г. В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология).— М.: Изд-во МГУ, 1979.— 352 с.
- Андреев Г. В. Клиническое значение активаторов плазминогена (обзор литературы) // Лаб. дело.— 1984.— № 1.— С. 11—12.
- Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинобразование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1975.— 58 с.
- Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Под ред. проф. Е. Д. Гольдберга.— Томск: Б. и., 1980.— 314 с.
- Балуда В. П., Деянов Н. И. Тромботические заболевания, их классификация и лабораторная диагностика // Гематология и трансфузиология.— 1989.— Т. 34, № 2.— С. 3—8.
- Балуда В. П., Лукьянова Т. Н., Балуда М. В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов // Лаб. дело.— 1983.— № 6.— С. 17—20.
- Балуда В. П., Соколов Е. Н., Балуда М. В. и др. Лабораторная диагностика состояния антикоагуляционной функции сосудистой стенки // Лаб. дело.— 1988.— № 7.— С. 32—35.
- Баркаган З. С. Исследование системы гемостаза в клинике: Метод. указания.— Барнаул: Б. и., 1975.— 75 с.
- Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1980.— 336 с.— М.: Медицина, 1988.— 528 с.
- Баркаган Л. З., Архипов Б. Ф., Кучерный В. М. Гемолит-агрегационный тест // Лаб. дело.— 1986.— № 3.— С. 138—143.
- Барсуков А. М. Динамика активации системы регуляции агрегатного состояния крови при острых сердечно-сосудистых заболеваниях (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— 1988.— 23 с.
- Безуглов М. Н., Иванова А. В., Розанова Л. С. Хронический компенсированный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при болезни Шегрена // Терапевт. арх.— 1988.— № 12.— С. 89—91.
- Белицер В. А., Варецкая Т. В., Бутылин Ю. П. и др. Определение содержания фибриногена в плазме крови // Лаб. дело.— 1983.— № 4.— С. 38—42.
- Белицкая Г. А., Никула Т. Д., Палиенко К. А. и др. Сравнительная оценка некоторых методов определения активности ревматических заболеваний // Врачеб. дело.— 1989.— № 8.— С. 25—27.

- Бокарев И. Н., Шепотин Б. М., Ена Я. М. Внутрисосудистое свертывание крови.— К.: Здоров'я, 1989.— 240 с.
- Васькова Н. В. Тромбоцитарное звено гемостаза у больных системной красной волчанкой // Врачеб. дело.— 1990.— № 11.— С. 51—53.
- Вашкидель В. К., Петров М. Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека.— Л.: Наука, 1982.— 88 с.
- Вершинин В. Н., Лапотников В. А., Хорош Л. М. и др. Гемореологические нарушения при нестабильной стенокардии // Сов. медицина.— 1982.— № 10.— С. 3—5.
- Грацианский Н. А., Попов Ю. М., Панченко Е. П. и др. Нестабильная стенокардия: частота внутрикоронарного тромбоза в зависимости от наличия клинических признаков коронарного спазма // Кардиология.— 1988.— № 8.— С. 100—102.
- Грицюк А. И. Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования.— К.: Здоров'я, 1969.— 160 с.
- Грицюк А. И. Тромбозы и эмболии при ревматизме.— К.: Здоров'я, 1973.— 279 с.
- Грицюк А. И. Клиническое применение гепарина.— К.: Здоров'я, 1981.— 208 с.
- Грицюк А. И. Проблемы внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования при ишемической болезни сердца // Кардиология.— 1984.— № 2.— С. 5—9.
- Грицюк А. И. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в терапевтической клинике и его диагностика // Врачеб. дело.— 1987.— № 3.— С. 7—13.
- Грицюк А. И. Клиническая ангиология.— К.: Здоров'я, 1988.— 214 с.
- Грицюк А. И. Итоги и перспективы изучения тромбообразования при ишемической болезни сердца // Врачеб. дело.— 1989.— № 5.— С. 5—9.
- Грицюк А. И., Ангелуца П. А., Иванова Н. В., Карпович Л. Г. Оценка свертывающей и фибринолитической активности эритроцитов при помощи интегрированных показателей // Гематология и трансфузиология.— 1989.— № 4.— С. 48—50.
- Грицюк А. И., Иванова Н. В., Шевчук М. И. Лабораторная диагностика гемостазиопатий (коагулопатий): Метод. рекомендации.— К.: МЗ УССР, 1987.— 28 с.
- Грицюк И. А. Возрастные особенности свертывающей и фибринолитической активности тромбоцитов у здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1987.— 24 с.
- Домников А. Д., Крашутковский В. В., Фупикин Г. В. Состояние калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем крови у больных остеоартрозом // Ревматология.— 1988.— № 1.— С. 33—36.
- Донская С. Б., Галкина С. Г., Винницкая Е. П. Аутокоагуляционный тест и гепаринотерапия у больных геморрагическим васкулитом // Врачеб. дело.— 1987.— № 11.— С. 40—42.
- Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. Продукты расщепления фибрина-фибриногена при патологических процессах: биохимические и клинические аспекты.— К.: Здоров'я, 1987.— 184 с.
- Зербино Д. Д., Лукашевич Л. Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: морфологические критерии // Арх. патологии.— 1982.— № 4.— С. 29.
- Иванов Е. П. Диагностика нарушений гемостаза.— Минск: Беларусь, 1983.— 222 с.
- Иванова А. В., Якимова Н. Я., Финигин П. А. Клинические проявления и некоторые аспекты патогенеза геморрагического синдрома при системной красной волчанке // Терапевт. арх.— 1982.— № 6.— С. 57—60.
- Иванова Н. В. Свертывающая и фибринолитическая активность эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1980.— 23 с.
- Ивашковский А. И. Показатели свертывающей и фибринолитической активности тромбоцитов в остром периоде течения инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1986.— 26 с.



- Какуля М. Ш., Панченко В. М. Функциональное состояние тромбоцитов у больных с острыми формами ишемической болезни сердца // Клин. медицина. — 1987. — № 1. — С. 88—92.
- Карпович Л. Г. Свертывающая и фибринолитическая активность эритроцитов у больных с минимальной активностью ревматизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1985. — 23 с.
- Карцев А. Н. Состояние фибринолиза и реактивность тромбоцитов у больных гипертонической болезнью и коронарным атеросклерозом // Клин. медицина. — 1986. — № 7. — С. 103—106.
- Кацадзе Ю. Л., Котовицкова М. А. Определение активности комплекса анти-тромбин III — гепарин в плазме крови // Лаб. дело. — 1982. — № 4. — С. 40—41.
- Коломиец В. Н., Бабан О. Я., Старченко Т. Г. и др. Тромбоцитарный гемостаз и система простагландинов на ранних стадиях артериальной гипертензии // Клин. медицина. — 1989. — № 4. — С. 82—85.
- Коркушко О. В., Коваленко А. Н. Система свертывания крови при старении. — К.: Здоров'я, 1988. — 216 с.
- Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цыбиков Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.
- Люсов В. А., Дунаев В. А., Бородник В. В. и др. Изменение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и содержания циклических нуклеотидов под влиянием антиаритмической терапии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1989. — № 1. — С. 9—13.
- Малая Л. Т., Киношенко Е. Н., Аляви А. Л. Чувствительность тромбоцитов к простаглицлину при инфаркте миокарда, осложненном острой левожелудочковой недостаточностью // Кардиология. — 1987. — № 7. — С. 25—28.
- Марков Х. М. Простаглицлин-тромбоксановый баланс и факторы риска ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1989. — № 9. — С. 5—12.
- Нетяженко В. З. Особенности патогенеза, диагностики, лечения и профилактики нестабильных форм острого крупноочагового инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1989. — 51 с.
- Павловский Д. П. Патогенез, диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Врачеб. дело. — 1988. — № 3. — С. 73—77.
- Паличенко И. А., Ницула Т. Д., Белицкая Г. А. и др. Показатели фибринолитической системы крови при остеоартрозе и ревматоидном артрите // Врачеб. дело. — 1989. — № 4. — С. 57—60.
- Рогожкина В. Ф. Показатели тромбоцитарного гемостаза при ревматических поражениях сердечно-сосудистой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1980. — 22 с.
- Сердюк Н. Н., Вакалюк И. П. Гемореологические и микроциркуляторные нарушения у больных нестабильной стенокардией // Врачеб. дело. — 1985. — № 1. — С. 21—23.
- Соколов Е. Н., Балуда В. П., Балуда М. В. Противотромбогенные свойства стенки сосудов и внутрисосудистая активация тромбоцитов при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1986. — № 12. — С. 44—48.
- Федорич В. Н. Взаимодействие иммуноглобулин-антител с эндогенными биологически активными веществами, роль их изменений в диагностике ревматических и ишемических поражений миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1988. — 44 с.
- Хамидов Н. Х., Хамидова М. Б. Фибринолитическая система крови при ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией у больных пожилого возраста // Клин. медицина. — 1987. — № 1. — С. 74—76.
- Шевчук М. И. Показатели гемокоагуляции и фибринолиза при функциональной пробе у больных острым инфарктом миокарда // Врачеб. дело. — 1987. — № 3. — С. 60—63.
- Щепотин Б. М., Ена Я. М., Бадарецкий Г. М. Продукты деградации фибрина и фибриногена при болезнях соединительной ткани // Ревматология. — 1989. — № 2. — С. 64—68.