

В.П.Мищенко

**ФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И
ДВС-СИНДРОМ**

В. П. Мищенко

ФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА И
ДВС-СИНДРОМ

Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. — Полтава, 1981.

В книге обобщены сведения литературы и приведены в ряде разделов собственные данные об изменениях реакции гемостаза в естественных физиологических условиях, а также описаны диагностические критерии и основные принципы лечения ДВС-синдрома.

Книга рассчитана на студентов-медиков, физиологов, биохимиков и представляет интерес для врачей всех специальностей.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии Крымского медицинского университета ШПАК С.И.,

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней Украинской медицинской стоматологической академии Гольденберг Ю.М.

Предисловие

Предлагаемая читателю книга профессора В.П.Мищенко посвящена одному из сложных вопросов медицины — физиологии гемостаза. В ней автор знакомит не только с современным состоянием проблемы гемостаза, но и дает представление о том, что происходит с данной защитной реакцией крови в физиологических условиях при разнообразных воздействиях на организм, в том числе и естественных (далеких от катаклизмов), например, таких как: биоритмов, солнечной активности, метеоусловий и других. Определенный интерес также представляют разделы, посвященные проблемам питания, гипер- и гипокинезии, приему оральных контрацептивов, курению и других, в которых автор знакомит читателя с изменениями в реакции гемостаза, а также возможными в связи с этим последствиями.

Все эти разделы могут оказаться полезными для врачей разных специальностей, но особенно это касается главы о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (ДВС), которая знакомит читателя не только с патогенезом этого неспецифического синдрома, но и клиникой при различных нозологических формах. Важным в этом разделе является также то, что в нем автор приводит современные принципы терапии, профилактики ДВС-синдрома с позиций виднейших специалистов в этой области, гемостазиологов-клиницистов высокого класса профессоров З.С.Баркагана и В.Г.Лычева.

В силу этого, рассматриваемая книга может стать не только учебным пособием для студентов-медиков и врачей различных специальностей, но и оказаться ценной в вопросах дальнейшего совершенствования диагностики и лечения процессов, сопровождающихся внутрисосудистым свертыванием крови.

В книге отражен большой собственный фактический материал автора, а также полученный многими его учениками.

Профессор Н.Н.Грицай.

Введение

Несмотря на то, что проблема гемостаза издавна привлекала внимание врачей и естествоиспытателей она остается далеко еще не разгаданной. Повышенный интерес к ней сохраняется и обусловлен, во-первых, тем, что это одна из защитных систем, обеспечивающих гомеостаз, нормальную жизнедеятельность организма. Первая защитная реакция новорожденного — образование гемостатического тромба в сосудах перерезанной пуповины. Во-вторых, тем, что в общепатологических закономерностях повреждения внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и свертывание крови занимают значительное место, являются компонентом патогенеза различных по этиологии и клиническим проявлениям заболеваний, оказывают влияние на течение, исход и выздоровление, могут быть непосредственной причиной гибели больного. Например, в клинической картине диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови в зависимости от характера этиологического фактора, состояния больного, основного заболевания и сопутствующих болезней, остроты возникновения и течения этого вида патологии могут быть картины гемокоагуляционного, геморрагического шока и профузных кровотечений. Так, маточных во время родов и генерализованных кровотечений и кровоизлияний в кожу, слизистую оболочку, органы; симптомы острой надпочечниковой недостаточности, "шокового" легкого, острой почечной и печеночной недостаточности, дистрофия, микроинфаркты, множественные геморрагии слизистой оболочки желудка и кишечника, флеботромбозы и мигрирующий тромбофлебит. И эта многоликость в результате одного и того же нарушения функционального состояния системы гемостаза — ДВС-синдрома.

И только хорошее знание патогенеза нарушений функции системы гемостаза, клиники ДВС-синдрома и осложнений, вызываемых им, умение учитывать значение ДВС в заболевании у конкретного больного позволяет проводить целенаправленную патогенетическую терапию, которая может значительно повысить эффективность проводимого лечения, или предупредить гибель больного или роженицы от шока, кровопотери, нарушения функций органов-мишеней от свертывания крови.

С практической позиции особенно важно знать, что гемостаз осуществляется не только свертыванием крови, его механизм многокомпонентный. Система гемостаза — совокупность и взаимодействие компонентов крови, стенки сосудов и органов, принимающих участие в синтезе и разрушении

факторов, обеспечивающих резистентность и целостность сосудов, жидкое состояние крови в сосудистом русле. При этом гуморальные компоненты системы гемостаза синтезируются многими клетками различных органов (печенью, легкими, костным мозгом, кожей, сосудами и др.), а их функция осуществляется как экстра-, так и интрацеллюлярно.

Гемостаз — остановка кровотечения из травматически поврежденных сосудов с последующим восстановлением их целостности и проходимости для циркулирующей в сосудах крови (от лат. haemostasis — остановка, прекращение кровотечения, кровоостановление).

В зависимости от размеров поврежденного сосуда и роли отдельных факторов и звеньев системы гемостаза в ограничении кровопотери при травме сосудов различают два основных механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный, первичный), который имеет место при остановке кровотечения из мелких сосудов (артериол, прекапилляров, капилляров и венул) и коагуляционный, имеющий большое значение при травме артерий и вен вслед за ограничением кровопотери в результате спазма сосудов, в особенности, мышечного типа.

Деление видов гемостаза условно, так как при этом его механизме всегда имеется и первый, но очень важно с клинической точки зрения, ибо расстройства сосудисто-тромбоцитарного гемостаза занимают большой удельный вес среди многочисленных геморрагических реакций.

Глава I.

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ИЛИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

В реакциях этого типа гемостаза принимают участие два основных объекта: сосудистая стенка и тромбоциты.

Кровеносные сосуды являются не только структурными компонентами сердечно-сосудистой системы, но и одним из звеньев системы гемостаза. Они играют фундаментальную роль в сохранении циркулирующей крови в жидком состоянии и в гемостазе (Б.И.Кузник и сотрудники, 1972-1995; В.П.Мищенко и соавторы, 1972-1997; Д.М.Зубаиров и соавторы, 1972-1994; В.П.Балуда и соавторы, 1975-1991 и другие). Первый этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и связан как раз с реакцией сосудистой стенки. Он получил название временный (локальный) спазм кровеносных сосудов в ответ на повреждение.

Локальная вазоконстрикция ограничивает кровопотерю при повреждении

сосудов, например, при порезе кожи пальца или определении времени кровотечения в клинике. Первичная вазоконстрикция является результатом стимуляции симпатических нервных окончаний в гладких мышцах сосудистой стенки, особенно артериол и рефлекторного действия травматического фактора. Повторная (последующая, вторичная) вазоконстрикция возникает при активации у места повреждения стенки сосудов тромбоцитов и реакции "освобождения" из них серотонина, адреналина, тромбосана A_2 (и других) — эндогенных индукторов вазоконстрикции.

Однако, тромбосан A_2 является не только мощным вазоконстриктором, но и индуктором агрегации тромбоцитов. Эти его свойства должны иметь существенное значение в ограничении кровопотери, как посредством локальной вазоконстрикции, так и образования в дальнейшем тромбоцитарной пробки (тромба). Например, при приеме ацетилсалициловой кислоты и индометацила (широко используются в профилактике и лечении многих заболеваний, при которых имеется нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (блокируется образование тромбосана A_2 и наблюдается увеличение времени кровотечения. Однако пока не ясно связано ли это с ограничением вазоконстрикторной функции тромбосана A_2 или с нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов у места повреждения сосудов (В.П.Балуда и соавторы, 1995). Возможно, что имеет место и тот, и другой механизм.

Ограничить вазоконстрикцию и увеличить время кровотечения может и образующийся в сосудах естественный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов — простаглицлин.

Таким образом, локальную вазоконстрикцию (временный спазм кровеносных сосудов) можно рассматривать как взаимодействие между стенкой сосуда и кровью — первичная рефлекторная вазоконстрикция и активированные тромбоциты, секретирующие вещества, влияющие на тонус сосудов, а также синтез и секреция сосудами простаглицлина. Освобождаемый из агрегированных тромбоцитов бета-тромбоглобулин может вызывать локальное ингибирование синтеза простаглицлина.

Следующий этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза — это адгезия, агрегация тромбоцитов с образованием тромбоцитарного тромба или пробки.

Адгезия тромбоцитов (от лат. Adhaesio—прилипание, сращение) является начальным звеном образования тромбоцитарного тромба. Эндотелиальный слой сосуда здорового человека препятствует адгезии тромбоцитов. Циркулирующие в сосудистом русле тромбоциты не адгезируют к нормальному, интактному эндотелию сосудов, что связывают с отрицательным

некритическим зарядом тромбоцитов и эндотелия. Отрицательный заряд несет определенный вклад не только в предупреждение адгезии тромбоцитов к стенке сосуда, но и последующей их агрегации.

Однако только отрицательным зарядом интимы нельзя объяснить ингибирование адгезии циркулирующих тромбоцитов к нормальному эндотелию, так как при повреждении последнего тромбоциты легко адгезируют к субэндотелию, в котором в большом количестве содержатся глюкозаминогликаны, несущие отрицательный заряд (Bush C. et al., 1980).

Субэндотелиальный слой состоит из фибробластов, синтезирующих коллаген, коллагено-эластические волокна, неколлагеновые белки. Из всех этих веществ к тромбоцитам наибольшее значение имеет коллаген. Эластин, микрофибриллы, глюкозаминогликаны мало эффективны в отношении активации тромбоцитов. Для процесса адгезии тромбоцитов к субэндотелию существенным является интактный коллаген и степень его полимеризации (Cauvel F. et al., 1983).

Адгезия тромбоцитов зависит еще от одного важного фактора, связанного с сосудистой стенкой, это простаглицлин. Он препятствует адгезии (агрегации) тромбоцитов на нормальной неповрежденной эндотелиальной поверхности сосудов.

Простаглицлин образуется в большинстве органов и тканей человека и животных. Основное место синтеза — стенка сосудов, особенно эндотелий, содержащий наибольшее количество простаглицлинсинтетазы, под влиянием которой образуется простаглицлин.

Есть мнение, что простаглицлин, попадая в кровь, может функционировать как циркулирующий гормон (Gryglewski R.). Особенно много его выделяют сосуды легких, поэтому в артериальной крови его больше, чем в венозной.

Синтез и секреция простаглицлина эндотелиальными клетками стимулируется рядом факторов; vasoактивных агентов — брадикинином, тромбином, гистамином (Mc Inture D. et al., 1978; Pearson J.D., 1983), а также калликреином, ангиотензином II, вазопрессинном, пептидными дериватами фибрина, лейкотриенами C и D (Vatanale K., 1984; Gordon J. et al., 1987). Сильным стимулятором секреции простаглицлина является полипептидный фактор роста, освобождаемый из альфа-гранул активированных тромбоцитов (Coughlin S. et al., 1980).

Простаглицлин образуется из арахидоновой кислоты. Когда на сосудистую стенку действуют вещества, индуцирующие синтез простаглицлина

и его секрецию, из фосфолипидов мембран под влиянием фосфолипазы освобождается арахидоновая кислота. На втором этапе при действии на нее фермента циклооксигеназы образуются эндоперекиси простагландинов G_2 и H_2 . На третьем — под влиянием фермента простаглицинсинтетазы образуется простаглицин, который и поступает в кровь (рис. 1).



Рис. 1. Синтез простаглицина в сосудистой стенке

Простациклин может образовываться также и из эндоперекисей простагландинов G₂ и H₂, которые образуются в тромбоцитах при их активации. Часть из них под влиянием тромбоксансинтетазы превращается в тромбоксан A₂, а часть секретируется, захватывается эндотелием и под влиянием простациклинсинтетазы из них образуется простациклин.

Мощными ингибиторами простациклин-синтетазы являются липидные перекиси и свободные радикалы, которые инициируют развитие атеросклероза и других заболеваний.

Простациклин является коротко живущим физиологически активным веществом, его период полураспада при 37°C, при pH 7,4 равен около 3 минут. Он ингибирует процесс адгезии (в большей степени процесс агрегации) тромбоцитов, обладает сосудорасширяющим действием, расслабляет гладкие мышцы сосуда, в том числе и коронарных артерий, вызывая дилатацию, снижает артериальное давление, обладает антиритмическим, противосклеротическим и ангиоцерегенным действием (В.П. Балуда и соавторы, 1995, и другие).

Как же простациклин препятствует адгезии тромбоцитов? Он, связываясь с рецепторами тромбоцитов, активирует тромбоцитарную аденилатциклазу и тем самым увеличивает концентрацию цАМФ в них и снижает содержание Ca²⁺. Этот механизм поддерживает дисковидную форму тромбоцитов, их низкую адгезивную активность, что препятствует межклеточным взаимодействиям.

В адгезии тромбоцитов к субэндотелию, обнаженному в результате повреждения сосудов, принимает участие фактор Виллебранда-ФВ (Stel H. et al., 1985). ФВ синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. В циркулирующей крови ФВ находится в комплексе с фактором УИИ:К свертывающей системы. Этот полимер состоит из ряда субъединиц, в состав которых входят гликопротеины, обладающие прокоагулянтной активностью (УИИ:К), способностью осуществлять адгезию тромбоцитов, их агглютинацию под влиянием ристоцетина или ристомицина и контролировать капиллярные кровотечения, т.е. активностью ФВ (УИИ:ФВ (З.С. Баркаган, 1988). В эндотелии сосудов и в альфа-гранулах тромбоцитов фактор УИИ:ФВ не соединен с фактором УИИ:К.

В адгезии тромбоцитов к субэндотелию ФВ взаимодействует посредством двух мембранных тромбоцитарных рецепторов (интегринов). Интегрины — это особые белки гликопротеины, расположенные на мембране тромбоцитов. Они представляют собой гетеродимерные молекулы, состоящие из семейства альфа- и бета-субъединиц, различные комбинации которых являются участками связывания для различных лиганд. ФВ вступает во взаимодействие с гликопротеинами — GpI_a и GpI_β. (Б.И. Кузник и другие, 1989).

Изменение функции интегринов и снижение концентрации ФВ влечет за собой функциональную активность ведет к нарушению адгезивности тромбоцитов к поврежденной стенке сосудов. Например, при синдроме Бернара-Сулье, для которого характерно увеличение времени кровотечения, в гигантских тромбоцитах выявлен недостаток интегрин GP_I и снижен уровень гликопротеина, (Nurden A.T.et.al.,1975).

Тромбоциты таких больных при наличии у них нормального уровня ФВ не агрегируют под влиянием ристоцитина (Howard M.et.al., 1973).

Интегрин GpI первично вовлекается в реакцию адгезии тромбоцитов. Комплекс интегринов II и III играет вторичную роль в адгезии и главным образом вступает в реакцию тромбоцит-тромбоцит (Sakariassen K.S. et.al., 1985).

Важнейшим фактором адгезии тромбоцитов является коллаген. Когда происходит повреждение эндотелия, наибольшее значение к прилипанию тромбоцитов к поврежденному участку стенки сосудов имеет именно коллаген. Идентифицируют 8 типов коллагена (Sixma J.G.,1987). Тромбоциты адгезируют к коллагену и в отсутствие Ca⁺⁺. С фибриллярным коллагеном типа I и III связывается ФВ, который впоследствии с помощью интегринов вызывает адгезию тромбоцитов на поврежденных участках сосуда.

В процессе адгезии тромбоциты из дисковидной формы превращаются в шишковидно-сферическую, происходит изменение их ультра-структуры, наружная мембрана становится более эластичной, что способствует контакту друг с другом и другими структурами. Эти изменения тромбоцитов рассматриваются как сократительно-релаксационный феномен, обусловленный увеличением содержания Ca⁺⁺ в цитоплазме, активацией кальмодулином легкой цепи киназы миозина и взаимодействием фосфорилированного миозина с актином (Ферстрате М., 1986). При увеличении содержания в тромбоцитах цАМФ, например, при действии простаглицина на тромбоцитарную аденилатциклазу, снижается концентрация цитоплазматического Ca⁺⁺ и адгезивность тромбоцитов. Снижение активности кальмодулина, который является посредником действия Ca⁺⁺ на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, ведет к падению их адгезивности вследствие того, что при этом уменьшается количество и аффинность центров связывания. При дефиците ФВ или нарушении его функциональной активности адгезивность тромбоцитов падает, что ведет к патологии гемостатической функции кровяных пластинок и кровоточивости.

Естественен вопрос о возможности осуществления ангиотрофической функции тромбоцитов при условии такого сложного взаимоотношения на границе сосудистая стенка-тромбоцит. Можно полагать, что низкие кон-

центрации простаглицлина на поверхности эндотелиальных клеток и постоянное его разрушение с превращением в неактивную форму не препятствует физиологическому взаимодействию тромбоцитов с нормальным эндотелием сосудов. При этом создаются условия для проявления ангиотрофической функции тромбоцитов — способности поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим факторам, непроницаемость к эритроцитам для освобождения тромбоцитарных гидроперекисей простаглицлинов, которые идут на синтез простаглицлина в эндотелиальных клетках сосудов.

Тромбоциты имеют непосредственное отношение к поддержанию резистентности стенки сосудов, механизм которой объясняет отношение тромбоцитов и их фрагментов на интиме сосудов, включением ряда факторов тромбоцитов и их фрагментов в цитоплазму эндотелиальных клеток, отложением на стенке капилляров фибрина или образованием тромбоцитарной пробки у места повреждения эндотелия. Серотонин, транспорт которого в крови осуществляется тромбоцитами, поддерживает резистентность стенки сосудов. Ежедневно около 15% циркулирующих тромбоцитов в крови расходуется на ангиотрофическую функцию. Снижение уровня тромбоцитов ведет к дистрофии эндотелиальных клеток, которые начинают пропускать эритроциты.

На адгезию тромбоцитов влияет и ряд других факторов. В частности, она зависит от скорости кровотока и диаметра кровеносных сосудов. При высокой скорости кровотока адгезия снижается и образуемые при определенных условиях агрегаты тромбоцитов могут уноситься кровотоком. Более или менее линейно адгезия тромбоцитов зависит от их количества.

На адгезию тромбоцитов влияют эритроциты. Они являются источниками АДФ в связи с их частым разрушением при травме сосуда (Б.И.Кузник и другие, 1974, Bergqvist G. et al., 1984) АДФ, кроме того освобождается из тромбоцитов при их активации.

Увеличение адгезивности тромбоцитов наблюдается при различных заболеваниях, в частности, при ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклерозе, венозном тромбозе, пульмональном эмболизме, в послеоперационном периоде, приеме оральных контрацептивов. Механизм этого повышения адгезивности еще до конца не расшифрован.

Однако, определенную роль может играть снижение синтеза и поступления в кровь простаглицлина, например, при ИБО, атеросклерозе, сахарном диабете, приеме оральных контрацептивов. Адгезивность тромбоцитов повышается при увеличении их количества и эритроцитов, возрастании показателя трения крови и стенки сосудов, вязкости крови.

Агрегация тромбоцитов.

Адгезия и агрегация—тромбоцитов при повреждении сосудов практически параллельные процессы. Приспособляемость тромбоцитов при микро- и макротравмах сосудов чрезвычайно велика. При обнажении базальной мембраны кровеносного сосуда наступает адгезия и распластывание тромбоцитов, но не происходит их агрегации. Известно, что дилатация сосудов сопровождается обнажением базальной мембраны, контактирующей с кровью, в частности, с тромбоцитами, что не приводит к расстройствам микроциркуляцики. В противоположность этому обнажение фибриллярного коллагена вызывает распластывание, адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения тромбоцитарных факторов. В то же время контакт тромбоцитов с коллагеном может происходить лишь при повреждении сосуда. В этих случаях требуется образование тромбоцитарной пробки и остановка кровотечения (Шитикова А.С., 1981, 1984).

Агрегация — от лат. *Aggregatio* — скопление, соединение. Циркулирующие в крови тромбоциты имеют дисковидную форму, они очень чувствительны и легко реагируют на широкий спектр низко и высокомолекулярного веса стимуляторов, большинство из которых, если не все, воздействуют на тромбоциты, связываясь с их рецепторами (интегринами). Активация тромбоцитов при повреждении эндотелия обусловлена действием ряда индукторов, которые вызывают и адгезию их к поверхности травмы, и агрегацию их друг с другом. И тот и другой процесс обусловлен взаимодействием со специфическими рецепторами, описанными нами ранее.

Первичными индукторами агрегации тромбоцитов являются коллаген, обнажаемый при повреждении сосудов, катехоламины, тромбин и другие. Вторичными являются АДФ, серотонин, тромбоксан A_2 , тромбоцитарный активирующий фактор (ТАФ), гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся при свободнорадикальном аутоокислении фосфолипидов и другие.

Коллаген является сильным индуктором агрегации тромбоцитов. При повреждении стенки сосуда он, взаимодействуя с ФВ, ведет к адгезии тромбоцитов, а при взаимодействии с рецепторами мембраны тромбоцитов к их агрегации. Помимо коллагена агрегацию тромбоцитов индуцируют фибробласты и клетки гладких мышц стенки сосуда (Harker et al., 1978). Из других сосудистых факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, следует выделить тромбоцитогтивирующий фактор (ТАФ). Он образуется в результате действия лейкотриенов С-4 и Д-4, являющихся продуктами липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. ТАФ является индуктором агрегации тромбоцитов в присутствии Ca^{++} , реакция не зависит от АДФ и арахидоната. ТАФ является медиатором воспаления и аллергических реакций.

ТАФ продуцируется эндотелиальными клетками. В настоящее время установлено, что эти же лейкотриены (С-4 и Д-4) стимулируют образование эндотелиальными клетками не только ТАФ, но и простаглицлина. Различия заключаются в том, что простаглицлин освобождается из эндотелиальных клеток в кровь, а до 97% ТАФ остается в них. Кроме того, период синтеза ТАФ и его аккумуляция в клетках заметно выше периода синтеза простаглицлина. Тромбин, ангиотензин II, вазопрессин и другие вазоактивные вещества стимулируют секрецию ТАФ в эндотелии (Camussi et al., 1983). Биологическая значимость ТАФ до конца еще не выяснена, но он очевидно имеет отношение к взаимодействию тромбоцитов с эндотелием при выполнении ими ангиотрофической функции. Практический интерес представляют исследования, направленные на выявление значимости ТАФ в агрегации тромбоцитов на структурно нарушенной и неизменной стенке сосудов, в атерогенезе, воспалении и аллергических реакциях (В.П.Балуда и другие, 1995).

Реакция выделения простаглицлина из эндотелия, возникающая под влиянием различных индукторов, является важной в поддержании агрегации тромбоцитов и образования тромбоцитарной пробки, так как она обеспечивает обратный механизм ограничения процесса образования тромба у места повреждения сосуда. Здесь мы видим опять-таки тесную взаимосвязь на границе сосудистая стенка — тромбоциты. Освобождаемый из активированных тромбоцитов бета-тромбоглобулин ингибирует синтез простаглицлина, что способствует аккумуляции тромбоцитов и образованию тромбоцитарных агрегатов или тромба у места повреждения стенки сосудов.

Антиагрегационный эффект простаглицлина обусловлен связыванием его со специфическими рецепторами тромбоцитов, что ведет к активации тромбоцитарной аденилатциклазы. При этом происходит увеличение уровня цитоплазматического цАМФ, снижение уровня Ca^{++} в цитоплазме тромбоцитов, что ведет к сохранению или восстановлению дисковидной формы тромбоцитов, которая является менее активной к взаимодействию клетка с клеткой. Простаглицлин, взаимодействуя со специфическими рецепторами тромбоцитов, ведет к дезактивации их активированных форм и тем самым предупреждает излишне интенсивную агрегацию кровяных пластинок вне участка сосудистого повреждения и внутрисосудистую агрегацию циркулирующих тромбоцитов.

Большую роль в последние годы в реакциях простаглицлин-тромбоксановой системы отводят оксиду азота, как биорегуляторной системе (Х.М.Марков, 1997, К.С.Раевский, 1997; Moncada, 1993, Rand, 1992).

Однако сосудистая стенка при метаболизме арахидоновой кислоты в ней по циклооксигеназному пути может образовывать не только простаглицлин, а и под влиянием тромбоксан-синтазы тромбоксан A_2 — сильный вазоконстриктор и индуктор агрегации тромбоцитов. Значимость это тромбоксана

сосудистого происхождения не совсем выяснена, но его продукция (увеличивается в ткани матки при беременности (Dubin N. et al., 1982).

Агрегация тромбоцитов во многом зависит от ряда индукторов, которые они имеют сами и на разных этапах своей активации освобождают в кровотоке. Так, во время активации тромбоцитов из внутриклеточных депо освобождается в цитоплазму Ca^{++} . В тромбоцитах есть открытая тубулярная система, представляющая собой разветвления небольшого числа инвагинагов поверхностной мембраны. Каждый отдельный канал внутри тромбоцита связан со множеством других, благодаря чему они образуют лабиринты, в которых имеются ходы, открывающиеся на поверхности мембраны. Содержание Ca^{++} в цитоплазме тромбоцитов и возвращение его в места хранения — в тубулярную систему зависит от цАМФ. Повышенный уровень цАМФ индуцирует удаление Ca^{++} из цитоплазмы в места хранения и, следовательно, снижает способность к запуску "арахидонового каскада", ведущего к образованию мощного индуктора агрегации — тромбоксана A_2 , способность к агрегации и ведет к расслаблению тромбоцитов и дезагрегации тромбоцитарных агрегатов. И, наоборот, снижение уровня цАМФ ведет к поступлению в цитоплазму Ca^{++} и активации реакций, ведущих к агрегации тромбоцитов. Уровень цАМФ зависит от тонкого баланса между его образованием и разрушением. цАМФ образуется из аденозинтрифосфата (АТФ) при действии фермента аденилатциклазы. Под действием фермента фосфодиэстеразы цАМФ распадается до АМФ. Таким образом, повышенный уровень цАТФ, снижение способности к агрегации и реакции расслабления тромбоцитов вызывается стимуляцией аденилатциклазы или подавлением фосфодиэстеразы.

Посредством Ca^{++} специальный белок кальмодулин стимулирует фосфолипазу A_2 в тромбоцитах и способствует образованию тромбоксана A_2 . Более подробно этот процесс выглядит следующим образом: когда на тромбоциты действует стимулятор агрегации, то поступает сигнал, мобилизующий Ca^{++} из плотной тубулярной системы в цитоплазму и активирует фосфолипазу A_2 . В результате этой реакции происходит высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны тромбоцитов. Под влиянием фермента циклооксигеназы образуются циклические эндоперекиси или простагландины PGG_2 и PGH_2 , из которых при действии фермента тромбоксансинтетазы синтезируется тромбоксан A_2 , а впоследствии он переходит в более стабильное состояние тромбоксан B_2 . Образующиеся простагландины и тромбоксан A_2 стимулируют контрактильность микрофибрилл и оказывают сильное агрегирующее действие (рис. 2).

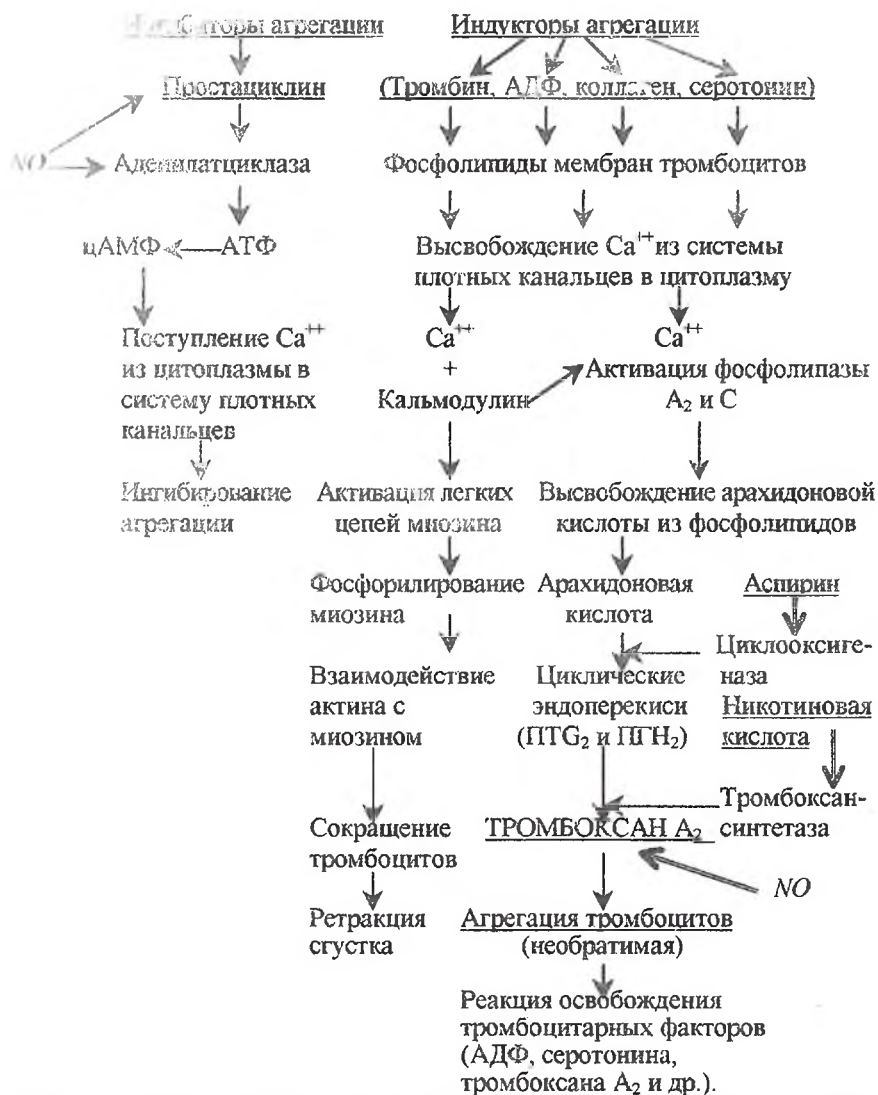


Рис. 2. Влияние индукторов и ингибиторов агрегации тромбоцитов на внутритромбоцитарные реакции.

Условные обозначения: \longrightarrow стимуляция процесса
 \longleftarrow ингибирование процесса

Тромбоксан синтезируется не только в тромбоцитах, но и в тканях легких, селезенки, радужной оболочки, стенки сосудов, активированными макрофагами. Он является высоконеустойчивым фактором, время его полужизни около 30с при 37°C и гидролизуеться в тромбоксан В₂ — стабильный, но биологически менее активный (Hamberg M. et.al., 1975). При увеличении синтеза тромбоксана А₂ в тромбоцитах резко возрастает риск возникновения тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга.

В альфа-гранулах тромбоцитов имеется еще один фактор агрегации — белок тромбоспондин. Это соединение способно образовывать комплексы с фибриногеном в присутствии Са⁺⁺. Тромбоспондин может выступать в качестве рецептора для фибриногена (Dixit V. et.al., 1984). При стимуляции тромбоцитов тромбином тромбоспондин, как и фибриноген, выходит на поверхность этих форменных элементов крови, располагаясь в непосредственной близости от GpII /III (Aiken M.L., 1987).

Для агрегации тромбоцитов нужен и фибриноген. Механизм взаимодействия фибриногена с тромбоцитами многоэтапен. Вначале под влиянием активизирующих факторов наступает экспрессия фибриногенспецифических рецепторов на мембране тромбоцитов, что способствует взаимосвязи между GpII /III и COOH-концом — цепи фибриногена. В дальнейшем происходит стабилизация образовавшегося комплекса фибриноген-тромбоциты.

Этот, далеко не полный перечень, индукторов агрегации тромбоцитов, которые имеют сосудистое, тромбоцитарное и плазменное происхождение указывает на довольно сложную реакцию взаимодействия тромбоцитов друг с другом. Вместе с тем, все эти стимулы инициируют последовательные морфологические и метаболические ответы тромбоцитов на сигнал индукторов агрегации. Морфологические изменения включают превращение тромбоцитов из дисковидной в сферическую форму, центростремительное движение гранул, образование псевдоподий, что облегчает взаимодействие тромбоцитов не только между собой, но и фибриногеном, и сосудистой стенкой.

Для того, чтобы произошла агрегация тромбоцитов кроме действия индукторов этого процесса необходим еще ряд условий. Прежде всего, внеклеточная жидкость должна содержать иона Са⁺⁺, если он связан (например, при добавлении ЭДТА), то агрегация не происходит даже в плазме богатой тромбоцитами. Далее, плазма должна содержать фибриноген. Подмечено, что у больных с наследственной афибриногемией тромбоциты при действии на них индуктором агрегации агрегируют слабо. При добавлении к такой плазме фибриногена восстанавливается агрегация.

Таким образом, главным фактором этого процесса являются рецепторы (интегрины), если они заблокированы, то агрегация не будет осуществляться.

В целом, процесс агрегации при действии на тромбоциты индукторов, связан со следующими основными механизмами: внутриклеточным обменом Ca^{++} , циклическими нуклеотидами и простагландинами. При взаимодействии активированных тромбоцитов они прилипают друг к другу — агрегируют, что ведет к образованию на поврежденной поверхности сосуда и в крови тромбоцитарных агрегатов. Они образуются через кальций-зависимые внутриклеточные связи с фибриногеном. Реакция тромбоцит-тромбоцит может модулироваться рядом факторов, например, протеинами альфа-гранул тромбоцитов — фибронектином, тромбоспондином. Регуляция рецепторов к фибриногену на плазменной мембране тромбоцитов играет важную роль в модифицировании их функций. Тромбоксан A_2 и АДФ в процессе агрегации тромбоцитов действуют синергично.

Агрегация тромбоцитов может быть обратимой и необратимой. При действии сильных агрегирующих агентов (большие дозы АДФ, тромбина, коллагена, тромбоксана A_2) агрегация носит необратимый характер. Деагрегация тромбоцитов сопровождается восстановлением их формы из шаровидной (сферической) в дисковидную, в результате чего они перестают контактировать друг с другом и тромбоцитарный тромб распадается. Важную роль в деагрегации тромбоцитов играет тромбоцитарный фактор роста (ТФР). Это соединение, влияя на эндотелиоциты, стимулирует синтез простаглицлина, что связано с активацией циклооксигеназы. Появляющийся в кровотоке тромбин также способствует синтезу простаглицлина и тем самым ограничивает распространение тромба по сосудам.

Необратимая агрегация также связана с действием сильных и продолжительных стимулов на тромбоциты, что приводит к выбросу из тубулярной системы значительных количеств Ca^{++} , активирующих фосфолипазу и, в конечном счете, способствующих образованию тромбоксана A_2 .

Агрегация тромбоцитов сопровождается реакцией освобождения из них биологически активных веществ, оказывающих влияние на этот процесс и свертывание крови. Эта реакция происходит при действии на тромбоциты индукторов в концентрации, которая мобилизует Ca^{++} из плотной тубулярной системы в цитоплазму в количествах, необходимых для реакции освобождения. Последняя осуществляется через микроканалы. В процессе реакции освобождения из тромбоцитов выделяются: АДФ и тромбоксан A_2 , которые активируют тромбоциты и аккумулируют их из

циркулирующей крови у места повреждения стенки сосудов, и тромбоксан A_2 вызывает еще и вазоконстрикцию; серотонин, вызывает локальную вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов; бета-тромбоглобулин, который ингибирует действие простаглицина, тем самым способствует образованию тромбоцитарных агрегатов у места повреждения стенки сосудов; фактор роста (митогенный фактор) стимулятор освобождения простаглицина из эндотелия инициирует пролиферацию клеток гладких мышц сосудистой стенки, что может быть одним из звеньев патогенеза атеросклероза; фактор Виллебранда; фибронектин, тромбоспондин — модулируют реакцию тромбоцит-тромбоцит; лизосомальные ферменты, которые могут принимать участие в последующем разрушении тромбоцитарных агрегатов (тромбов) и другие биологически активные вещества.

Высвобождение из гранул тромбоцитов всех этих веществ неодинаково и зависит от индуктора агрегации. Так, АДФ, серотонин и адреналин вызывают реакцию освобождения только из плотных гранул. Сильные индукторы агрегации тромбоцитов (коллаген, тромбин, тромбоксан A_2 , арахидоновая кислота) приводят к высвобождению содержимого всех гранул. Лишь очень высокие концентрации тромбина и коллагена способны вызвать освобождение из лизосом (Karlan J et al., 1982).

Реакцию освобождения тромбоцитов усиливает увеличение скорости кровотока и артериального давления (Ernst et al., 1984).

Высвобождение тромбоцитарных факторов играет важную роль в процессе остановки кровотечения. Выход адреналина, норадреналина, серотонина не только усиливает агрегацию, но и способствует вторичному спазму кровеносных сосудов. Фибриноген и Ca^{+2} , выделяющиеся из тромбоцитов, необходимы для их агрегации, а факторы свертывания крови для активации этого процесса.

В целом, процесс адгезии и агрегации тромбоцитов может быть представлен следующим образом: при активации тромбоцитов агрегирующими агентами (коллаген, тромбин, АДФ и др.) наблюдается экспрессия $Gr\ II/III$ и других соединений, выполняющих функции рецепторов и взаимодействующих с индукторами агрегации. Каждый из них взаимодействует со своими рецепторами и сигнал передается внутрь клетки посредством вторичных мессенджеров — диацилглицерола и инозитол трифосфата. Все это в конечном счете сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{+2} за счет выделения его из системы плотных канальцев тромбоцитов и выбросом из гранул новых индукторов агрегации. Одновременно наступает адгезия и

вершины (обратимая) агрегация тромбоцитов. Кровяные пластинки меняют свою форму, что сопровождается реакцией высвобождения и в, частности, факторов агрегации — тромбоксана A_2 , серотонина, норадреналина, АДФ и др. В результате в агрегацию вовлекаются новые пластинки, а ранее образованные агрегаты становятся более прочными (необратимая агрегация). Механизм же адгезии и агрегации независимо от вызвавшего индуктора весьма один и тот же: появление мостиков между экспрессированными Gr II/III фибриногеном и ФВ. Наряду с реакцией освобождения происходит разрыхление мембраны тромбоцитов, что способствует активации и высвобождению фосфолипаз А и С из мембраны со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Адгезия и агрегация тромбоцитов, в результате которых образуется тромбоцитарный тромб (пробка), еще недостаточны для окончательной остановки кровотечения, так как при высоком кровяном давлении нежные тромбоцитарные тромбы будут пропускать кровь. Для полной остановки кровотечения необходима еще ретракция тромбоцитарного тромба. Этот процесс осуществляется за счет сближения тромбоцитов. Тромбоцитарный тромб вначале отличается малой плотностью и легко проходим для плазмы и эритроцитов. При ретракции же тромб становится абсолютно непроницаем для крови. Ретракция обеспечивается сократительными элементами тромбоцитов.

В условиях покоя основная часть актина в тромбоцитах находится в форме неорганизованного профилактинина и только ничтожная часть — в форме коротких полимерных нитей. Под действием агрегирующих веществ профилактинин диссоциирует и образующийся актин превращается в тонкие нити, способный взаимодействовать с нитями миозина. В этой реакции принимают участие ионы Ca^{++} и нуклеотиды. Взаимосвязь актина и миозина происходит непосредственно в цитоплазме тромбоцита (рис. 2.). Нити актина участвуют в формировании псевдоподий, обеспечивая связи между отдельными тромбоцитами. Комплекс сократительных белков, выделяемый тромбоцитами иначе называют тромбостенин. Именно он и обеспечивает ретракцию тромбоцитарного тромба.

Все реакции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза протекают относительно быстро и в условиях клинической практики их не сложно диагностировать. Из лабораторных показателей, которые дают первую информацию о нарушениях этого гемостаза следует выделить определение количества тромбоцитов (решается проблема тромбоцитопений или тромбоцитозов) и времени кровотечения (обнаруживается тромбоцитопатии).

После этих ориентиров для большей детализации нарушения (если это необходимо) сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяют адгезию, агрегацию (желательно на разные индукторы агрегации) тромбоцитов и ретракцию тромбоцитарного тромба.

Нарушение взаимоотношения различных факторов влияющих на состояние микроциркуляторного гемостаза, находящихся в сосудистой стенке и тромбоцитах может лежать в основе патогенетических признаков многих заболеваний. Так, например снижение антиагрегационной активности сосудистой стенки (уменьшение уровня простаглицлина) будет способствовать внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образованию тромбоцитарных агрегатов, реакции освобождения из них факторов, влияющих на тромбоциты и плазму крови. Это может иметь место при атеросклерозе, сахарном диабете, злокачественных новообразованиях, при гиподинамии, курении, приеме оральных контрацептивов (В.П.Балуда, И.И.Деянов, 1987). Если, например, повышен синтез и освобождение в кровь ФВ, то происходит повышение адгезивности тромбоцитов к субэндотелию сосудов и агрегации тромбоцитов, что усиливает прогрессирование атеросклероза.

В случае изменения некоторых реакций, связанных с тромбоцитами, например, повышение в них синтеза тромбоксана A_2 , наблюдается индукция внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, их реакция освобождения, что будет способствовать развитию тромбоза, коронарораспазма, аритмий сердца (атеросклероз, сахарный диабет, операции, кровопотери, тромбоцитарные состояния у ликвидаторов аварии на ЧАЭС).

При блокаде аденилатциклазы и повышении активности фосфодиэстеразы (вещества имеющие отношение к агрегации тромбоцитов) происходит повышение чувствительности тромбоцитов ко многим агрегирующим индукторам. Как следствие развивается внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, тромбоз, прогрессирование атеросклероза (провоцирующий фактор — курение).

Большое значение в возникновении приобретенных форм тромбоцитарных расстройств, обусловленных высоким синтезом тромбоксана A_2 и снижением синтеза и освобождения в кровь из стенки сосуда простаглицлина, придается нарушению спектра жирных кислот в плазме и в мембране тромбоцитов, в частности, снижению отношения эйкозапентаеновой и арахидононой кислот. По данным М.В. Балуды (1991) это отношение во фракции альфа-липопротеидов плазмы здоровых людей равно в среднем 0,08, а в тромбоцитах — 0,02. У больных ишемической болезнью сердца

уровень простагландина I₂ достоверно ниже, чем у здоровых людей.

Помимо синтеза и освобождения в кровь тромбоксана A₂ и простагландина I₂ синтез и освобождение в кровь простациклина имеет значение при патогенезе тромбозе сосудистых катастроф (тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт головного мозга), но и, вероятно, в патогенезе многих других болезней. Уменьшение в большом количестве тромбоксан A₂ из тромбоцитов в большом количестве может индуцировать аритмию сердца. У больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом уровень тромбоксана A₂ в крови значительно повышен, а простациклина значительно понижен (Табидзе З.Ш., 1991). Тромбоксан A₂ обладает свойством вызывать бронхоспазм. Аналогичные изменения обнаружены при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В то же время известно, что простациклин обладает противоульцирогенным свойством, а тромбоксан A₂ вызывает вазоконстрикцию, внутриклеточную агрегацию, что может вести к блокаде сосудов микроциркуляции и как следствие, к нарушению метаболизма и некрозу. Выяснение значимости простагландина A₂ и простаглицина в патогенезе бронхиальной астмы и язвенной болезни желудка должно способствовать совершенствованию тактики лечения этих заболеваний при этих патологиях. Включение в тактику лечения заболеваний желудочно-кишечным трактитом и бронхиальной астмой антиагрегационных средств несомненно должно повысить эффективность терапии.

Известно, что среди участников ликвидации аварии на ЧАЭС и лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном, частота сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у лиц которые не подвергались радиационному воздействию. В структуре причин смертности среди профессионалов атомного ведомства наиболее частой оказалась ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть наблюдалась вдвое чаще, чем инфаркты. Та же картина и среди умерших после 1986 года работников ЧАЭС (Пшензеников Б., 1992). Увеличение уровня в плазме крови тромбоксана A₂ и снижение содержания простациклина является звеном патогенеза нарушения сердечного ритма при ишемической болезни сердца (ИБС), которое может быть непосредственной причиной внезапной смерти больного (В.А.Люсов и другие, 1991; М.В.Балуда, 1992).

На рис. 3 представлена схема, показывающая значение тромбоксана A₂ и снижение уровня простациклина в возникновении ИБС и аритмии сердца при эмоциональном стрессе.



Рис. 3. Значение тромбосана А₂ и снижения уровня простациклина в возникновении ишемии миокарда и аритмии сердца при эмоциональном стрессе (по М.В.Балуда, 1987).

В настоящее время в арсенале врача имеется ряд ингибиторов агрегации тромбоцитов, которые нашли широкое применение в профилактике тромбозов. Механизм их антиагрегационного действия различен. Так, кальций блокаторы ингибируют высвобождение Са⁺⁺ из мест хранения в цитоплазму. Аспирин, индометацин — ингибируют циклооксигеназу и тем самым нарушают образование циклических эндоперекисей простагландинов — источника образования тромбосана А₂.

На основании такого антиагрегационного действия ацетилсалициловая

аспирина (аспирин) нашла широкое применение в профилактике аритмий сердца, артериальных тромбозов, инфаркта миокарда, тромботического инсульта головного мозга и в других случаях)

Длительное применение (один год и более) аспирина снижало смертность и новые сосудистые осложнения у лиц, перенесших инфаркт миокарда, больных с нестабильной стенокардией, транзиторной ишемической атакой или ишемическим приступом головного мозга. При этом рекомендуемая профилактическая дозировка аспирина колебалась в широких пределах: 500 мг/день, 125-300 мг/день, 160 мг/день. J. Vermylen (1993) и M. В. Балуда с соавторами (1995) считают оптимальной дозой аспирина для длительной профилактики сосудистых тромботических осложнений 160 мг/день. Примененный аспирин после еды, таблетки рекомендуется размельчать (разжевывать) и запивать большим количеством жидкости. Аспирин может вызывать склонность организма к кровотечениям, однако это очень незначительный риск и он не может являться достаточно веским, чтобы отказаться от профилактики сосудистых осложнений у больных с высоким риском возникновения инфаркта миокарда или инсульта головного мозга.

Почему дозы аспирина не должны превышать более 160 мг/сутки? Дело заключается в том, что аспирин при высоких дозах тормозит синтез эндогенного ингибитора агрегации тромбоцитов — простагландина (С. И. Балуда, 1995, 1991).

Никотиновая кислота ингибирует тромбоксансинтезазу и образование тромбоксана A_2 ; дипиридамола, трентала — ингибируют фосфодиэстеразу и тем самым предупреждают разрушение цАМФ. Имеются ингибиторы, влияющие на рецепторы тромбоцитов, активацию фосфолипазы и др.

Тромбоциты принимают участие в метастазировании злокачественных опухолей, при взаимодействии тромбоцитов с опухолевыми клетками образуется тромбогенно-онкогенный эмбол, который, задерживаясь в сосудах микроциркуляции отдельных органов, может стать очагом опухолевого метастаза. Антиагрегационные препараты снижают процесс метастазирования злокачественных опухолей.

Все это определяет необходимость дальнейшего изучения агрегации в каждом отдельном случае в клинической практике, что возможно при соответствующих знаниях как врачебного персонала, так и лабораторной службы в клинике.

Агрегация тромбоцитов значительно варьирует у здоровых людей в течение суток, дней, сезонов года, на нее оказывает влияние изменения

солнечной активности, метеусловий (В.П.Балуда и другие, 1995). Интимный механизм этих вариаций очень сложен и во многом еще не ясен. На адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов оказывает влияние режим труда и быта. Так, эмоциональное напряжение, стресс, гиперкатехоламины, потребление в больших количествах животного жира, курение, прием гормональных контрацептивов повышают агрегацию тромбоцитов, могут вести к внутрисосудистой агрегации. Выкуривание только одной сигареты значительно повышает ответ тромбоцитов на стандартный индуктор агрегации (особые фильтры и особая папиросная бумага не предохраняют курильщика от этого процесса).

В крупных кровеносных сосудах параллельно с вышеописанными механизмами микроциркуляторного гемостаза осуществляется коагуляционный или свертывание крови.

Глава 2. **СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ**

Остановка кровотечения при повреждении крупных сосудов происходит в основном за счет образования фибринового сгустка. В этом процессе принимают участие соединения, содержащиеся в плазме (сыворотке).

2.1. Плазменные и (или сывороточные факторы свертывания крови). Они по международной номенклатуре обозначаются римскими цифрами. Если фактор активизируется, то к римской цифре присоединяют букву "а" (активный).

Их более детальное описание приведено в работах Б.И.Кузника и соавторов (1972-1986), Д.М.Зубаирова и сотрудников (1978—1986), В.П.Балуды и соавторов (1983-1995), А.Ш. Бышевского и сотрудников (1990) и многих других, что избавляет нас от необходимости подробного изложения значения каждого фактора в гемостазе.

Фактор I, фибриноген — образуется в гепатоцитах и мегакариоцитах, представляет собой β -глобулин, мол. масса — 340-380 (x1000), в плазме нормальное содержание 1,8-4,0 г/л, период полужизни 92-136 часов, температура и время преципитации 56°C (10 мин, минимальный уровень в крови до 0,8 г/л. Под влиянием тромбина образует фибриновый гель, кровяной сгусток, фибрин, принимает участие в агрегации тромбоцитов. Уменьшение его содержания в крови называется гипофибриногемия (может быть врожденной и приобретенной), отсутствие — афибриногемия

может быть врожденной и приобретенной). Увеличение количества фибриногена — гиперфибриногенемия. Количество фибриногена в норме может быть увеличено при беременности.

Фактор II, протромбин — образуется в гепатоцитах с участием витамина К³ представляет собой α-глобулин, мол. масса — 72 (x1000) в плазме нормальное содержание — 0,1-0,15 г/л, минимальный уровень в крови до 40%, время полужизни 72-36 часов, температура и время преципитации 56°C (10мин, до 10% может быть в сыворотке. Под влиянием протромбиназы переходит в тромбин. Уменьшение его содержания в крови называется гипо-, исчезновение — апропротромбинемия (может быть врожденной и приобретенной), увеличение — гиперпротромбинемия.

Фактор III, тромбопластин — фосфолипопротеид, состоящий из остатков фосфолипидов III и комплекса фосфолипидов. Иначе его называют — аденозиндезоксирибонуклеотидный фосфолипидно-протеиновый комплекс, катализирующий свертывание крови по внесистемному пути. Он является матрицей для образования протромбиназы, стимулирует активацию фактора VII, его молекулярная масса 220(x1000). В условиях нормы, несмотря на то, что тромбопластин тканевого происхождения, он циркулирует в кровотоке. Его количество, изменяясь при экстремальных воздействиях или патологии, может являться величиной, определяющей в известной степени коагулирующий потенциал крови. Так как его содержание в разных регионах кровообращения неодинаково, то это позволяет предположить его важную роль в качестве катализатора, обуславливающего мозаичность гемостатического потенциала в организме.

Фактор IV, кальций, в норме от 0,9 до 1,2 ммоль/л. Необходим для образования комплексных соединений, агрегации тромбоцитов и ретракции сгустка. Роль кальция в процессе свертывания крови чрезвычайно важна. Установлено, что концентрация ионов кальция в межклеточной жидкости в десять тысяч раз больше, чем в цитоплазме. Такое соотношение очень важно для передачи информации внутрь клетки интерстициального пространства. Независимо от того, что является причиной инициации процесса свертывания крови, обязательно из внесклеточной жидкости или из внутриклеточного депо в цитоплазму клетки поступает кальций. Если отсутствуют физиологически адекватные раздражители, то к внутреннему слою бислоя фосфолипидов поступает дозированное количество ионов кальция. Если раздражители чрезмерные и носят патологический характер, то происходит недозированное поступление ионов кальция в цитоплазму.

В настоящее время показано, что поступление кальция в тромбоциты или другие клетки включает механизмы поддержания асимметрии фосфолипидного слоя мембраны.

В результате равновесного перераспределения молекулы фосфатидилсерина, несущего суммарный отрицательный заряд, и фосфатидилэтаноламина переходят на поверхность клетки, осуществляя флип-флоп. Войдя в соприкосновение с кровью, содержащую высокую концентрацию ионов кальция, молекулы фосфатидилсерина, взаимодействуя с ионами кальция образуют скопления — кластеры. На соседних участках мембраны, обогащенных фосфатидилэтаноламином, увеличивается вероятность самопроизвольного формирования мезофаз, разрыхляющих структуры бислоя, создавая в нем дефекты, что облегчает перенос липидов с одного слоя на другой.

Ионы кальция необходимы для придания активной конформации факторам свертывания крови, имеющим белковую природу. Кроме того, они выполняют роль связующих мостиков между белковыми компонентами и клеточными мембранами. На тромбогенной поверхности клеточных мембран в качестве лиганда для связывания кальция служат полярные головки фосфатидилсерина, ряд плазменных факторов имеют в своем составе сгруппированные у одного из концов молекул остатки гама-карбоксиглутаминовой кислоты. Две свободные аминные группы этой кислоты, как клешни, схватывают ион кальция, но оставляют возможность для присоединения с другого конца полярных головок фосфатидилсерина. За счет таких кальциевых мостиков происходит первоначальное ориентирование на фосфолипидной поверхности факторов свертывания крови. Если ионы кальция отсутствуют, то не могут образоваться кластеры фосфатидилсерина и не могут взаимодействовать друг с другом ферменты свертывания крови.

Таким образом, ионы кальция необходимы для образования протромбиназы, агрегации тромбоцитов, ретракции. Однако надо иметь в виду, что процесс свертывания остается нормальным даже при снижении кальция, вызывающего появление судорог.

Фактор V, акцелератор-глобулин (Ас-глобулин), образуется в печени, является β -глобулином, в норме его около 0,01 г/л, минимальный уровень — 10-15%, молекулярная масса — 290-400 (x1000), период полужизни — 12-36 часов, температура и время преципитации — 56°C/3 мин.

При его недостаточности — болезнь Оврена или парагемофилия, наследуется как аутосомно-рецессивный дефект. Заболевание часто сопровождается родством между родителями больного, обнаружением у

обычно приводит к удлинению протромбинового времени. Эти обстоятельства связаны с аутосомным характером наследования. Геморрагический диатез вызывается при очень низком уровне фактора V — от 0 до 5% от нормы, что сопровождается значительным удлинением протромбинового времени. В частности существенно то, что удлиненное протромбиновое время نادва корректируется прибавкой адсорбированной человеческой плазмы. Клинически дефицит фактора V различной интенсивности сопровождается предрасположенностью к самопроизвольным кровотечениям из слизистых и возникает от других видов гемофилий отсутствием гемартрозов.

Приобретенная недостаточность чаще всего может быть связана с наличием аутоантител к фактору V.

Фактор VII, проконвертин — это белок, α -глобулин, синтезируется в печени, является витамин-K-зависимым фактором, может обнаруживаться в слюноотке, молекулярная масса его 63-68($\times 1000$), содержание в крови до 0,005 г/л, период полужизни 4-6 часов, температура и время преципитации $56^{\circ}\text{C}/5$ мин. В процессе свертывания крови принимает участие в активации фактора X.

Наследственная недостаточность фактора VII обнаруживается сравнительно редко, носит аутосомно-рецессивный характер. Преклонный возраст, сахарный диабет, избыточный вес тела, использование оральных контрацептивов и наличие менопаузы — факторы риска тромбоза — ассоциируются с повышением уровня фактора VII в крови. В то же время принадлежность к этнической группе людей с черным цветом кожи и постаранство, которые связаны со снижением риска ишемической болезни сердца и других состояний, отличающихся склонностью к гиперкоагуляции, ассоциированы с понижением уровня фактора VII в плазме крови.

Фактор VIII, антигемофильный фактор A, антигемофильный глобулин (AHF), VIII:C, образуется в печени, селезенке, лейкоцитах, активируется тромбином, фактором IXa, создает оптимальные условия для взаимодействия факторов, принимающих участие в образовании протромбиназы. VIII:ФВ — компонент комплекса фактора VIII, синтезируется эндотелиоцитами, необходим для адгезии тромбоцитов. Молекулярная масса 89($\times 1000$), в плазме до 0,01-0,02 г/л, период полужизни 14-18 часов, минимальный уровень — 30-35%. Температура и время преципитации $56^{\circ}\text{C}/5$ мин.

Недостаточность фактора VIII может быть следствием двух врожденных заболеваний или результатом приобретенной патологии.

виде классической гемофилии (гемофилии А) или в виде болезни Виллебранда. Обе клинические формы — аутосомно наследующийся дефект антигемофильного глобулина А.

Гемофилия А — заболевание, для которого характерна кровоточивость, обусловленная наследственным связанным с полом, рецессивным дефектом, носителями которого являются женщины. Степень выраженности клинических признаков варьирует и коррелирует со степенью снижения содержания фактора VIII: тяжелая форма — до 1%, средней тяжести — от 1 до 5%, легкая форма — выше 5%. Клинические признаки: кровоточивость при травмах, наличие кровоподтеков и гематом, в более тяжелых случаях — гемартрозов.

Болезнь Виллебранда — геморрагический диатез, для которого характерно удлинение времени кровотечения при нормальном содержании тромбоцитов, отличающихся пониженной адгезивностью и агрегацией, а также уменьшенной концентрацией фактора VIII и наследуется аутосомно-доминантно.

Определение коагулирующей активности фактора VII включает в себя исследование каолин-кефалинового времени разведенной бестромбоцитной плазмы больного и полированной плазмы здоровых людей. Определение фактора Виллебранда проводится исследованием влияния плазмы больного на агрегацию отмытых тромбоцитов здоровых людей под влиянием ристоцетина.

Фактор IX, фактор Кристмасса, антигемофильный фактор В - с₁-глобулин, образуется в гепатоцитах. Молекулярная масса 55-63(×1000), содержание в плазме около 0,003 г/л. Период полужизни около 20 часов. Для его образования нужен витамин К. Имеется в сыворотке. Температура и время преципитации 56°C/10 мин. Активирует фактор X (необходим для образования протромбиназы).

Недостаточность фактора IX может носить приобретенный характер, сопровождая элементарный гиповитаминоз эндогенного или экзогенного характера. Это связано с витамин-К-зависимостью фактора. Снижение фактора IX может наблюдаться при длительном введении антагонистов витамина К, а также при заболеваниях, сопровождающихся снижением белоксинтезирующей функции печени. Известна и генетически обусловленная форма недостаточности фактора IX — гемофилия В, или болезнь Кристмасса. Это заболевание встречается в 5-10 раз реже, чем гемофилия А, будучи клинически и генетически аналогична ей.

Определение фактора IX основано на изучении скорости образования

Содержание фактора IX основано на изучении скорости образования тромба в смеси включающей плазму и сыворотку больного и здорового человека и сопоставлении результатов с калибровочной кривой. В качестве дефицитной плазмы для построения калибровочной кривой используется кровь взрослого больного с выраженной недостаточностью фактора IX (1% и меньше). В качестве плазмы, свободной от фактора IX, можно использовать также оксалатную плазму, обработанную большим количеством сульфата бария (100 мг/мл) и разведенную 1:5 физиологическим раствором.

Фактор X, фактор Стюарт-Прауэра — α_2 -глобулин, образуется в печени. Для его синтеза необходим витамин K, имеется в сыворотке. Молекулярная масса — 55(x1000). Количество в плазме около 0,01 г/л. Время полужизни — 48-70 часов, температура и время преципитации — 30-40 мин. В процессе свертывания крови превращает II в IIa (обладает кофакторной активностью в комплексе с другими факторами).

Недостаточность фактора X встречается относительно редко. Дефицит фактора X описывается как болезнь Стюарта-Прауэра, наследование носит аутосомно-рецессивный характер. Большая часть больных проживает в Италии.

Фактор XI, предшественник тромбопластина плазмы (ПТП) — глобулин, имеется не только в плазме, но и сыворотке, образуется в печени. Молекулярная масса — 160(x1000), содержание около 0,005 г/л. Время полужизни — 60 часов, температура и время преципитации — 30-40 мин. Активируется фактором XIIa, кининогеном. Необходим для образования фактора IX в IXa.

Недостаточность фактора XI описывается как болезнь Розенталя. Характер наследования носит аутосомно-рецессивный и доминантный, не связанный с полом. Заболевание встречается очень редко.

Фактор XII, фактор Хагемана, контактный — β -глобулин, образуется в печени, тромбоцитами, лейкоцитами, макрофагами, имеется в сыворотке. Молекулярная масса — 90(x1000), содержание в плазме крови около 0,03г/л. Время полужизни — 60 часов, температура и время преципитации — 30-40 мин. Активируется чужеродными поверхностями, адреналином, ренином. Активирует факторы XI, VII и прескининоген.

Недостаточность этого фактора встречается относительно редко. Его дефицит описывается как болезнь Хагемана.

Фактор XIII, фибринстабилизирующий фактор, фибриназа — β -глобулин, образуется в гепатоцитах, мегакариоцитах, фибробластах,

содержание в плазме около 0,01-0,02 г/л. Период полужизни около 100 часов, температура и время преципитации 56°C/20 мин. Стабилизирует фибрин и принимает участие в репарации тканей. Активируется тромбином.

Недостаточность фактора XIII обнаруживается при разнообразных патологических состояниях. Так, уровень фактора снижен более чем у трети гематолого-онкологических больных, в частности, при всех формах лейкоза, особенно при острых, у больных с поврежденной печеночной паренхимой, при септических и уремических состояниях, геморрагических диатезах различного происхождения и внутрисосудистом свертывании крови. После оперативного вмешательства, что приводит к неудовлетворительному заживлению раны. При острой асфиксии. Низкое содержание фактора XII может быть не только следствием вялого течения раневого процесса, но и его причиной. Наследуемый дефект фактора XII впервые был обнаружен у больного с кровотечением, длившемся на протяжении нескольких недель после сравнительно небольшой травмы. Примечательно, что кровотечение началось на вторые сутки после травмы. Тщательный анализ позволил установить, что причина болезни "аутосомно-рецессивный ген.

Определение активности фактора XIII основано на установлении времени лизиса сгустка фибрина в растворе кислой шавелевокислой мочевины.

Фактор Флетчера, прекалликреин — γ -глобулин, молекулярной массы около 100(\times 1000), содержание в плазме крови около 0,05 г/л. Активируется фрагментом XII фактора. При активации прекалликреина образуется калликреин.

Недостаточность этого фактора клинически бессимптомна и характеризуется нарушением внутреннего пути активации протромбиназы.

Для клинических целей наиболее удобен метод определения прекалликреина с проведением его контактной активации в присутствии каолина, целита или азрошла.

Фактор Фитцджеральда-Фложе, высокомолекулярный кининоген (ВМК) — α -глобулин, образуется в тканях. Молекулярная масса около 100-180(\times 1000). Содержание его в плазме около 0,06 г/л. Активируется кининогеном. Проявляет участие в активации фактора XII, XI и плазминогена. Дефицит этого фактора встречается относительно редко.

2.2. Тромбоцитарные факторы свертывания крови.

Участие тромбоцитов в процессах свертывания крови детально описано в работах В.И.Кузника, В.П.Скипетрова (1974), Б.А.Кудряшова (1975), Д.М.Зубаирова (1978, 1986), Г.В.Андреевко (1979), В.П.Балуды

(1975), Д.М.Зубанова (1978, 1986), Г.В.Андреев (1979), В.П.Балуды (1983, 1995), А.И.Грицок и соавторов (1994), В.П.Балуды и соавторов (1995), поэтому мы приведем лишь краткое описание факторов тромбоцитов.

По международной номенклатуре тромбоцитарные факторы свертывания крови обозначаются арабскими цифрами.

Фактор 1. По действию идентичен плазменному фактору V. Ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин, связываясь с поверхностью тромбоцитов, фактор 1 выступает в качестве рецептора для фактора Ха при образовании протромбиназы, ускоряет образование тромбина у места повреждения стенки сосуда.

Фактор 2. Акцелератор тромбина, ускоряет переход фибриногена в фибрин.

Фактор 3. Липопротеид или фосфолипид (тромбоцитарный тромбопластин), принимает участие в образовании протромбиназы. Активность фактора 3 неповрежденных тромбоцитов проявляется лишь при повреждении проницаемости мембран. Выделяется при агрегации тромбоцитов.

Фактор 4. Антигепариновый. Имеет большое значение в активации гепаринсульфата эндотелиальных клеток. Гепарансульфат ингибирует нейтрализацию тромбина антитромбином III на поверхности эндотелиальной выстилки сосудов, что препятствует превращению фибриногена в фибрин. В результате образования комплекса фактора 4 у места повреждения стенки сосуда создаются благоприятные условия для свертывания крови.

Фактор 5. Агглютинабельный, свертывающий, фибриноген тромбоцитов. расположен фибриноген как на поверхности тромбоцитов, так и внутри (в цитоплазме). Этот фактор принимает участие в агрегации тромбоцитов организации тромбоцитарной пробки.

Описанные пять факторов тромбоцитов по общепринятой номенклатуре обозначены арабскими цифрами. А.И.Грицок и другие (1994) предлагают условно нумеровать и другие факторы свертывания тромбоцитов.

Фактор 6. Антифибринолитический, связывает плазмин. В настоящее время доказано, что в составе тромбоцитов имеется как адсорбированный, так и собственный антиплазмин. В тромбоцитах содержатся не только антиплазмины, но и ингибиторы активатора плазминогена.

Фактор 7. Антитромбопластический. Эти свойства приписывают фосфолипидам тромбоцитов — фосфатидилсерину и сфингомиелину. Эти вещества препятствуют образованию протромбиназы.

Фактор 8. Тромбостенин — комплекс контрактильных белков,

Фактор 9. Сосудосуживающий, серотонин. Тромбоциты обогащаются этим веществом при прохождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени. Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. Серотонин является весьма активным фактором адгезии и агрегации тромбоцитов. 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 течениях аллергических реакций в деятельности центральной нервной системы, сердца, сосудов, двигательного аппарата и в развитии инфекционных заболеваний.

Фактор 10. Пластиночный кофактор, котромбопластин, активатор тромбопластина, содержащегося в змеином яде. Способен ускорять переход протромбина в тромбин не только в сочетании со змеиным ядом, но также в присутствии тромбопластина легочной ткани, фактора V плазмы и Ca^{++} .

Фактор 11. Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа. Подобен плазменному XIII фактору, участвует в образовании плотного сгустка.

Фактор 12. АДФ, эндогенный фактор агрегации, способствует необратимой агрегации, усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

Есть и другие вещества в тромбоцитах, которые ни в каких источниках литературы не имеют цифровых обозначений.

Бетта-тромбоглобулин. связывает гепарин. Предполагается, что это соединение является продуктом распада фактора 4. Увеличение концентрации этого соединения в плазме является показателем активизации тромбоцитов. Это вещество препятствует синтезу простаглицина сосудистой стенкой, что снижает ее антиагрегационное действие, при этом создаются благоприятные условия для агрегации тромбоцитов и роста тромба у места повреждения стенки сосудов.

Фактор роста. Обладает свойством связываться со специфическим рецептором клеток, способных к делению, и индуцировать пролиферацию. В частности, у места повреждения стенки артерий индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в интиму, что является звеном патогенеза атеросклероза. Иногда этот фактор называют как ТФР (тромбоцитарный фактор роста). Он температуро- и кислотоустойчивый катион-зависимый белок с инсулиноподобной активностью. Фактор роста вызывает увеличение числа мультипотентных колониеобразующих единиц (КОЕ), усиливает миграцию макрофагов и гранулоцитов, оказывает влияние на

увеличение числа мультипотентных колониеобразующих единиц (КОЕ), а также взаимодействие макрофагов и гранулоцитов, оказывает влияние на обмен липидов, обмен фосфолипидов, синтез белка и простаглицина. Гормон эритроцитов ингибирует циклооксигеназу и увеличивает доступность фосфолипидов для этого фермента за счет деацетилирования фосфолипидов. Этот фактор может иметь важное значение в развитии ангиообразования и количественных новообразований.

Полипептида тромбоцитов. Из тромбоцитов человека выделены полипептиды (В.И.Кузник и сотрудники, 1986) с молекулярной массой от 5000 до 10 000, замедляющих свертываемость крови, обладающих ангиопротективными свойствами и увеличивающих экспрессию рецепторов на клеточных мембранах.

2.4. Эритроцитарные факторы свертывания крови.

Факторы свертывания крови, содержащиеся в эритроцитах подробно описаны в работах В.П.Балуды и соавторов (1957), Б.И.Кузника и сотрудников (1967, 1974), И.Я.Ашкинази (1986, 1977), А.И.Грицюка и сотрудников (1991). Эти факторы не имеют цифровых обозначений.

Эритроцитарный Тромбопластический фактор эритроцитов, фосфолипид эритроцитов и эритроцитов. Обладает свойствами фактора 3 тромбоцитов. Как и эритроциты обладают не только разрушенные, но и интактные эритроциты. На способность эритроцитов выделять этот фактор в плазму влияют внешние медиаторы и гормоны — адреналин, норадреналин, адреналин, гистамин (В.П.Мищенко и соавторы, 1974-1980). Это связано с влиянием указанных веществ на проницаемость для ионов мембраны эритроцитов на осмотическую резистентность, на снижение электрофоретической подвижности, что обусловлено уменьшением отрицательного электрофоретического заряда (Т.Н.Запорожец, 1990-1992).

Эритроциты принимают участие в формировании протромбиназы в процессе механизма свертывания крови.

Антигепариновый фактор эритроцитов. Антигепариновой активностью обладают как разрушенные, так и интактные эритроциты. Активность этого фактора эритроцитов увеличивается после взятия крови у доноров, при массивной кровопотери, у больных атеросклерозом, острыми лейкозами.

Антифибриноген эритроцитов. Вещество, подобное фактору V плазмы, обнаружено в норме как в гемолизированных, так и интактных эритроцитах.

Фактор, способствующий переходу фибриногена в фибрин. Напоминает фактор 7 тромбоцитов. Этим свойством обладают как гемолизированные, так и интактные эритроциты.

что адсорбция происходит за счет участков молекулы фибриногена с положительно заряженными простетическими группами. Этот механизм может регулировать концентрацию фибриногена в крови, фибриноген играет важную роль в 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 фибрина. Содержится в гемолизированных и, в меньшей степени, в интактных эритроцитах. Особенно важна его роль в формировании сгустка фибрина при массовом разрушении эритроцитов в организме.

Факторы, влияющие на адгезивность и агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. В эритроцитах эту функцию выполняет АДФ. Разрушенные эритроциты сильнее, чем интактные, оказывают влияние на адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов. Адгезии и агрегации могут подвергаться и сами эритроциты. Однако такая агрегация носит обратимый характер в физиологических условиях и необратимый при патологии. Например, у больных бронхопневмонией.

Механизм агрегации эритроцитов и тромбоцитов однотипен. Решающая роль в этом принадлежит АДФ.

Антитромбопластический фактор. Это антикоагулянт, обнаруженный в гемолизате эритроцитов, особенно если удалять из гемолизата строму. Такой гемолизат резко замедляет, а иногда и полностью предотвращает свертывание плазмы.

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

Факторы эритроцитов, влияющие на ретракцию и фибринолиз. Эритроциты усиливают ретракцию. Это явление связывают с имеющимся в составе эритроцитов kontrakтильным белком, напоминающим актомиозин мышечных волокон.

Эритроциты содержат факторы, повышающие фибринолитическую активность крови. Это активаторы фибринолиза, которые частично находятся внутри эритроцитов, а частично, по-видимому, адсорбируются из плазмы. В гемолизате обнаружены проактиваторы, активаторы и ингибиторы плазминогена. Разрушенные эритроциты в основном стимулируют

В гемалинате обнаружены проактиваторы, активаторы и ингибиторы плазминогена. Разрушенные эритроциты в основном стимулируют фибринолиз, интактные — препятствуют этому процессу.

Пептиды эритроцитов. Из эритроцитов крупного рогатого скота (Б.И.Кузник и соавторники, 1988-1995), Т.Н.Запорожец, 1994; Л.Э.Веснина, 1994) выделены пептиды, которые усиливают эритропоэз, обладают тромбоагуляционными свойствами.

Обращает на себя внимание, что наибольшей способностью влиять на свертывание крови и фибринолиз обладают разрушенные эритроциты. В небольших количествах внутрисосудистый гемолиз встречается при ряде физиологических и патологических состояниях (физическая нагрузка, гипоксия, паразит, ожог, кровоотеря, переливание крови). Однако существуют заболевания, при которых гемолиз является одним из ведущих симптомов. К ним относятся пароксизмальная гемоглобинурия (ПНГ), пароксизмальная холодная гемоглобинурия (ПХГ), врожденные и приобретенные анемии, протравывание, отравления гемолитическими ядами, гемолиз при укусах змей, переливаниях несовместимой крови. Все это должно увеличивать интерес к проблеме свертывания крови при различных гемолитических состояниях.

2.4. Лейкоцитарные факторы свертывания крови.

Этим факторам свертывания крови посвящены работы Б.И.Кузника и соавторов (1964-1979) (Szpilman H. et.al., 1969; Atherton V. et.al., 1972). Они описаны в работах А.И.Грицюка и соавторов (1994).

Лейкоциты, как и другие форменные элементы крови, содержат вещества участвующие в процессах свертывания крови и фибринолиза.

Одним из наиболее сильных влияний на систему гемостаза лейкоциты оказывают при кровотечениях, сопровождающихся увеличением их числа.

Тромбопластический фактор лейкоцитов. Лейкоциты содержат фактор, подобный фактору 3 тромбоцитов, а также они способны продуцировать соединения, напоминающие тканевой тромбопластин. Эти соединения играют важную роль в процессе свертывания крови. Известно, что при травме сосуда лейкоциты, как и тромбоциты, способны прилипать к поврежденной поверхности. Освобождение при этом прокоагулянта, обладающего свойствами тромбопластина, способствует быстрому образованию тромбина, необходимого для действия тромбоцитов, а также пуску цепной реакции свертывания крови.

Антигенаринный фактор. Находится в ядре лейкоцитов, специфических гранулах и во фракции, содержащей аппарат Гольджи, рибосомы и эндоплазматический ретикулум.

Антигемофильный глобулин лейкоцитов. Имеются данные о том, что

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

Факторы адгезии и агрегации. Предполагается что этой функцией в лейкоцитах обладает АДФ. Большой адгезивностью обладают нейтрофилы, меньшей — лимфоциты. Они могут оказывать влияние на агрегацию тромбоцитов. Наиболее интенсивно лейкоциты адгезируют через 2-6 часов после повреждения эндотелия. Нейтрофильные лейкоциты проникают к средней оболочке сосуда, 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, прилипая к слою адгезированных тромбоцитов, прекращают их дальнейшую агрегацию и тем самым способствуют сохранению кровотока в травмированном сосуде.

К адгезии способны также моноциты, есть мнение, что в результате этого происходит усиленное образование неоптимальной.

Антикоагулянты лейкоцитов. В базофилах содержится гепарин. Антикоагулянты имеются в гранулоцитах (антитромбопластины).

Фибринолитические компоненты лейкоцитов. Лейкоциты имеют литические энзимы (катепсины), переводящие плазминоген в плазмин. В лейкоцитах имеются плазмин, плазминоген, проактиваторы плазминогена, антиплазины (в гранулоцитах и агранулоцитах). Фибринолитическая активность лейкоцитов в норме и патологии может быть связана с наличием в них кислой и щелочной фосфатазы. Они находятся в моноцитах, эозинофилах, нейтрофилах и лимфоцитах.

Роль лейкоцитов в свертывании крови и фибринолизе может сводиться и к тому, что при определенных условиях (например, при беременности, лизосомальные ферменты могут выделяться из нейтрофилов и, с одной стороны, усиливать синтез простагландинов, а с другой активизировать фактор XIIIa. Последний запускает не только внутренний, но и внешний путь образования протромбиназы.

2.5. Тканевые факторы свертывания крови.

Согласно многочисленным данным все ткани содержат вещества, влияющие на гемостаз. Не вдаваясь в детализацию распределения тех или иных факторов в различных органах, что многократно отмечено в работах Аструп и соавторов (1958-1966), Б.И.Кузника и соавторов (1964-1986).

ных факторов в различных органах, что многократно отмечено в работах Агруд и соавторов (1958-1966), Б.И.Кузника и соавторов (1964-1986), П.П.Савицкого и соавторов (1970-1986), Ю.П.Никитина и соавторов (1963-1970) и многих других, остановимся на краткой характеристике сосудистого звена системы гемостаза.

Кровеносные сосуды являются не только структурным компонентом сердечно-сосудистой системы, но и одним из звеньев системы гемостаза — играют важную роль в сохранении циркулирующей в сосудистом русле крови в жидком состоянии и в гемостазе. Стенка сосуда состоит из трех слоев — внутреннего (интима), среднего и наружного. Интима имеет монослой эндотелиальных эндотелиальных клеток, субэндотелия и эластической базальной мембраны. Эндотелиальная выстилка сосудов и ее целостность является основой нормального функционирования кровеносных сосудов, ее антитромбогенных свойств. Дезэндотелизация и/или повреждение интимы сосуда могут инициировать тромбоз и атеросклероз.

Нормальный эндотелий обладает выраженной антитромбогенной активностью — препятствует активации тромбоцитов, факторов системы свертывания крови, фибринолиза, комплимента и лейкоцитов.

Антитромбогенная активность стенки сосуда находится в определенной зависимости от факторов, синтезируемых в ней и некоторых факторов-антикоагулянтов, синтезируемых в других органах и адсорбируемых на ее поверхности. Какие же факторы, обеспечивают антитромбогенные свойства стенки сосудов?

К ним необходимо отнести следующие: отрицательный заряд внутренней поверхности эндотелия, гликокаликс, антиагреганты (простаглицлин), антикоагулянты (антитромбин III, альфа-макрोगлобулин, протейн С, протейн S, тромбомодули), АТФ-аза, активатор плазминогена. Ряд этих факторов мы описывали при рассмотрении процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, об антикоагулянтах и процессе фибринолиза будут приведены сведения в соответствующих разделах. Несколько слов о гликопротеине — фибронектине. В организме он присутствует в двух формах — растворимой и нерастворимой. В сосудах организма человека он содержится в базальной мембране, рыхлой соединительной ткани, на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток, в плазме крови, на поверхности тромбоцитов и в их альфа-гранулах.

В здоровом организме концентрация фибронектина в плазме колеблется в пределах 240-320 мг/л. У мужчин его уровень выше, чем у женщин. С возрастом его концентрация увеличивается.

функцию. Он ингибирует реакцию тромбин-фибриноген, образование фибринового сгустка и снижает его гемостатические свойства. Фибронектину субэндотелия придается важная роль в адгезии тромбоцитов.

К одному из факторов, придающих антитромбогенные свойства сосудистой стенке относят эндо-эндотелиальный фибриновый слой. Согласно представлениям Д.М.Зубairoва (1966, 1978) в организме происходит непрерывное микросвертывание фибриногена. Образующий при этом профибрин может привести к образованию внешнего и внутреннего эндотелиального профибринового слоя, который однако лизируется при одновременной активации фибринолиза. Если бы последнее не происходило, тогда бы наступала блокада сосудов микроциркуляции, нарушение метаболизма и функции органов.

Этот фибриновый слой уменьшает вязкость, обладает антитромботическими и антикоагулянтными свойствами и играет важную роль в различных физиологических реакциях и при ряде заболеваний (тромбогенез, воспаление, атеросклероз и др.).

Снижение антитромбогенной активности стенки сосудов вносит существенный вклад в тромбогенез за счет ряда веществ прокоагулянтного и проагрегатного свойства. К ним следует отнести: фактор Виллебранда, фактор адгезивности и агрегации, тканевой тромбопластин, конвертиноподобный фактор, фибринстабилизирующий фактор, антигенарининовый фактор. О первых двух относительно подробно сведения были изложены ранее.

Тромбопластин сосудистой стенки. Является высокомолекулярным липопротеином, термостабильный, не теряет своей активности при нагревании до 100°C в течении 30 минут, сохраняет активность при изменении рН от 2 до 12. В его составе обнаружен холестерин, цереброзиды, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, сфингомиелин, глюкозиды, белковый компонент, содержащий около 15 различных аминокислот.

При инкубации культуры эндотелиоцитов с тромбином, адрсалином, эндотоксином, компонентами комплимента тромбопластическая активность эндотелия возрастает. Продукция тромбопластина эндотелиоцитами зависит от синтеза белка апопротеина III и РНК. Лимфоциты, лимфобласты и гранулоциты резко увеличивают продукцию тромбопластина эндотелиоцитами, а мононуклеары — тормозят ее.

Интима сосудов обладает наибольшей, а адвентиция — наименьшей тромбопластической активностью. В мелких сосудах его содержание ниже, чем в крупных; в артериях больше, чем в венах; в венах нижних конечностей больше, чем в верхних.

в артериях больше, чем в венах; в венах нижних конечностей больше, чем в верхних.

Конвертиноподобный фактор. Содержится преимущественно в плазме, особенно его активность выражена в эндотелиальных клетках. Принимает участие в образовании протромбиназы по внешнему пути. Не исключена возможность адсорбции фактора VII из плазмы крови.

Антигепариновый фактор. Преимущественно связан с интимой сосудов. Термолабилен, разрушается при нагревании до 60°C в течение 20 минут. Сохраняется длительно на холоде. Нейтрализует действие гепаринов при травме сосудов.

Фибринстабилизирующий фактор. Содержится в интима и меди сосудов. Местное освобождение этого фактора из поврежденной стенки сосуда имеет большое значение в тромбогенезе, в частности, в механизме прекращения внутрисосудистого свертывания крови во внутрисосудистый тромб, обладающий повышенной, в отличие от кровяного сгустка, резистентностью к спонтанному лизису.

Полипептиды сосудистой стенки, влияющие на гемостаз. Из сосудов выделяется комплекс полипептидов молекулярной массой около 10 000 (Морозов, Хавинсон В.Х., 1974.; Т.Н.Степанова, 1986; Б.И.Кузник и Воронички, 1984-1986), оказывает гипокоагуляционное действие, влияет на агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, сосудистая стенка, непосредственно соприкасаясь с кровью, способна принимать участие в поддержании гомеостаза.

2.6. Механизм свертывания крови.

Циркулирующая в сосудистом русле кровь находится в жидком состоянии, несмотря на то, что в ней содержатся все факторы, необходимые для свертывания. Однако условия для активации процесса свертывания в сосудах здорового человека и животных отсутствуют, так как регуляторные факторы находятся в неактивном состоянии. Процесс свертывания крови протекает по механизму ферментного каскада. При этом происходит многократное усиление процесса на каждой стадии, ибо в ферментативных реакциях количество образующегося продукта обычно превышает количество катализатора.

Свертывание крови может быть инициировано двумя путями: внешним и внутренним. Внешний путь считается физиологически более простым. Внутренний по своему механизму значительно сложнее и протекает более длительное время.

Внешний путь свертывания крови осуществляется на осколках

концентрации углеводов, выполняющих функции рецепторов. В составе мембран обнаружены липиды трех классов. Для свертывания крови важны фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин, упакованные в бислое. Важной особенностью бислоя является его асимметрия, которая поддерживается внутриклеточными ферментами. Белки способны связываться в бислое мембраны различными способами. В частности, апопротеин III относится к числу интегральных белков, так как пронзает мембрану насквозь и прикрепляется к ней изнутри и в толще за счет гидрофобных взаимодействий. Факторы VII и X прикрепляются к апопротеину III.

В наружном листке бислоевой мембраны, контактирующей с кровью, преобладает в основном фосфатидилхолин и сфингомиелин. Они обеспечивают атромбогенность. Фосфатидилсерин и фосфатидиэтаноламины располагаются преимущественно во внутреннем листке бислоя мембраны, создавая в нем дефекты, что облегчает перенос липидов с одного слоя в другой.

Внешний механизм свертывания крови (образования протромбиназы) начинается с присоединения фактора VII к апопротеину, в результате чего образуется комплекс — фактора VIIa-тканевой тромбопластин. Далее быстро активируется фактор X. С его участием фактора V становится активным и вместе с ионами Ca они образуют комплекс (протромбиназу), влияющий на переход протромбина в тромбин (рис. 4.). Изолированный Xa также обладает протромбиназной активностью, но очень слабой. Под влиянием Va, ионы кальция (IV фактор) и фосфолипиды (III фактор).

Разграничение внешнего и внутреннего механизмов образования протромбиназы является условным, оба механизма нередко протекают параллельно и они взаимосвязаны.

Внутренний путь образования протромбиназы (свертывания крови).

Внутренний механизм свертывания крови запускается при повреждении эндотелиальной выстилки сосудистой стенки (стадия контакта). При повреждении стенки сосуда в этот момент происходит фиксирование на данной поверхности следующих факторов свертывания крови: фактора XII, фактора XI, высокомолекулярного кининогена (ВМК) и прекаликрина. При фиксации фактора XII к поврежденной поверхности сосуда происходит изменение конформации его молекулы, демаскирование активного центра и превращение фактора XII в XIIa. Под влиянием фактора XIIa прекаликрин превращается в калликреин, который в свою очередь активирует фактор XII. Фактор XIIa превращает фактор XI в XIa, фактора XIa в присутствии Ca⁺⁺ активирует IX. Далее IXa вместе с VIIIa (активируется тромбином, фром Ixа и Xa) активируют X. В последующем, реакции внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы одинаковы (рис. 4.).

Факторы I и VII активируют X. В последующем, реакции внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы одинаковы (рис. 4.).

Фаза I. Образование протромбиназы:

Внешний путь образования протромбиназы

Повреждение сосудистой стенки

III
↓
фосфолипид

Ca⁺⁺
↓
VII-VIIa

Тромбин

Внутренний путь образования протромбиназы

Повреждения эндотелия

Гиперадреналинемия

XII-XIIa ВМК ПК Тр

XI-XIa

Ca⁺⁺

IXa

IX

VIIa

VIII

Тромбин, IXa, Xa

X → Xa + Ca⁺⁺ + Va + фосфолипиды протромбиназа

II фаза. Переход протромбина в тромбин:



III фаза. Переход фибриногена в фибрин:

Ретракция сгустка: Тромбонтенин

ФИБРИН
↓
Ретракция

Фаза перехода протромбина в тромбин.

В фазу образования тромбина происходит фиксация фактора II посредством ионов кальция на фосфолипидах протромбиназы с образованием кальциевого мостика между фактором II и фосфолипидом. В процессе этой реакции происходит расщепление фактора II с освобождением фрагментов, не обладающих протеолитической активностью. При этом образуется IIa. Тромбин играет ключевую роль в гемостазе. Он ускоряет процесс своего образования, активируя факторы VIII:C, VII, V, а также индуцирует агрегацию тромбоцитов, стимулирует выделение простаглицина из сосудов, размножение фибробластов, процесс разрастания клеток, индуцируемый фактором роста, активирует протсин С и другие процессы. С его появлением начинается третья фаза свертывания крови.

Переход фибриногена в фибрин.

Превращение фибриногена в фибрин протекает в два этапа. На первом — тромбин взаимодействует с амино-терминальными участками цепей А и В фибриногена, вызывая протеолиз, в результате чего от аминного конца этих цепей отселяются две молекулы фибринопептида А и две молекулы фибринопептида В. Фибриноген вследствие этого преобразуется в фибрин-мономер, в центре которого образуется поверхность (реакционная), приводящая к полимеризации фибрина. Этот фибрин может растворяться мочевиной (и другими растворителями) и получил название растворимого. На втором этапе под влиянием фактора XIIIa (активизируется тромбином) происходит период растворимого фибрина в нерастворимый (окончательный). Он устойчив по отношению к мочеvine.

Кровь здорового человека свертывается в пробирке в течение 5-10 минут. Наибольшее время занимают реакции, в результате которых образуется протромбиназа (первая фаза). Вторая и третья фазы следуют одна за другой быстро. Образование протромбиназы происходит примерно в течение 5-8 минут, превращение протромбина в тромбин за 2-5 секунд, а фибриногена в фибрин — в пределах минуты (иногда также за 2-5 секунд).

С образованием нерастворимого фибрина кровотечение может не прекратиться. Окончательная его остановка возможна после ретракции кровяного сгустка. Ретракция — это процесс сокращения кровяного сгустка, при котором происходит уменьшение его объема и выделение сыворотки. Ретракция является заключительным этапом формирования тромба в процессе гемостаза. Фундаментальную роль в этом играют тромбоциты, так как этот процесс зависит от содержания в них АТФ и сократительного

Ретракция является заключительным этапом формирования тромба в процессе гемостаза. Фундаментальную роль в этом играют тромбоциты, так как этот процесс зависит от содержания в них АТФ и сократительного белка тромбостенина. Ретракция сгустка находится в прямой зависимости от количества и функциональной полноценности тромбоцитов и тромбина (обратной зависимости от концентрации фибриногена и эритроцитов). Ретракция сгустка осуществляется при участии комплекса контрактильных белков тромбоцитов (в первую очередь актина и миозина), которые под влиянием АТФ-азы вступают во взаимодействие с волокнами фибрина.

Физиологическая роль ретракции кровяного сгустка заключается в том, что затвердевшая сыворотка, богатая тромбином, ведет к дальнейшему местному свертыванию крови и укреплению тромба. Сокращение тромбоцитарных агрегатов и сгустка способствует гемостазу и, предупреждая полную окклюзию сосудов, способствует восстановлению кровотока. Этот процесс, в частности, имеет отношение и к течению репаративных процессов.

Почему же при наличии такого большого количества факторов свертывание крови не происходит в сосудах? Здесь есть несколько причин: скорость кровотока, заряд форменных элементов, сосудистой стенки и факторов свертывания крови, наличие ингибиторов активных факторов антифакторы к V, VII, VIII, IX, XI, XII), наконец, целой системы физиологических антикоагулянтов (веществ, препятствующих свертыванию крови).

2.7. Антикоагулянтное звено системы гемостаза.

Естественные антикоагулянты подразделяются на первичные и вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, фибринолиза и активации других протеолитических систем. В малых количествах первичные коагулянты присутствуют в крови всегда и только при патологических состояниях их содержание может значительно возрастать.

Как считает А.Ш.Бышевский и соавторы, (1990) логичней всего классифицировать антикоагулянты по принципу последовательности участия факторов их действия в фибринообразовании. Следуя этому принципу можно выделить три группы антикоагулянтов: ингибиторов образования протромбиназы, ингибиторов специфической активации протромбина, ингибиторы превращения фибриногена (ингибиторы тромбина, ингибиторы амасборки фибрина).

Антифактор XII. Активацию фактора XII подавляют некоторые соединения с положительным зарядом — лизоцим, цитохром, рибонуклеаза, АТФ-аза, трасилол, метиленовый синий, антитромбин III, лигибитор плазмино-

комплемента (С1-ингибитор). Снижение уровня этого ингибитора на фоне приема контрацептивов сопровождается ростом активности фактора XIIa.

Антифактор XI. Активацию XI фактора подавляют ряд ингибиторов: один из них является полилокальным иммуноглобулином V подкласса 4, другой — ингибитор, отличающийся высокой чувствительностью к нагреванию и высокой специфичностью, его эффект ограничивается ингибиторами трипсина; третий — это антитромбин III.

Ингибиторы калликрейна. К числу естественных ингибиторов калликрейна может быть отнесен альфа2-макроглобулин, С1-ингибитор, секрет пиявок.

Антифактор IX. Имеются ингибиторы иммунной природы, которые появляются в крови лиц с заболеваниями, протекающими в период иммунной перестройки — эритематозная волчанка, коллагеноз и другие. Кроме того, такой ингибиторной функцией обладает антитромбин III, особенно в присутствии гепарина.

Антифактор VIII. Имеются ингибиторы иммунной природы, что подтверждается появлением антифактора VIII после гемотрансфузий и при заболеваниях иммунной системы. Ингибиторы являются антителами, разделяют их на четыре типа I и четыре типа II.

Антифактор VII. Выделен компонент альбуминовой фракции, снижающий активность комплекса VII-тромбопластин — кальций. Его количество увеличивается при жировой дегенерации печени.

Антифактор V. Ингибитор представляет собой антитело, отличающееся видовой специфичностью, высоко устойчив к нагреванию, является иммуноглобулином.

Антифактор Xa. Ингибитором этого фактора является тромбин III, инактивирует фактор Xa с наибольшей скоростью при pH от 0,7 до 9,0. Скорость инактивации увеличивается в присутствии гепарина. Имеется еще витамин K-зависимый антифактор Xa, обнаружен в сыворотке и плазме крови. Интенсивность его синтеза падает при K-авитаминозе и при поражении печеночной паренхимы.

Антитромбин III. Это наиболее мощный ингибитор свертывания, на его долю приходится 75-90% всей антикоагулянтной активности крови. Он нейтрализует ферментативную активность тромбина, факторов XIIa, XIa, IXa, Xa, а также калликрейна.

Образование комплексов антитромбина III-фермент протекает относительно медленно, реакция ускоряется в присутствии гепарина, который играет роль катализатора при их взаимодействии.

Скорость образования комплексов антитромбина III-фермент протекает относительно медленно, реакция ускоряется в присутствии гепарина, который играет роль катализатора при их взаимодействии.

Инактивация тромбина III осуществляется в печени и эндотелиальных клетках. Это сильный коагулянт. Если его уровень падает ниже 60%, то возникает гиперкоагуляция, если ниже 50%, то появляется риск возникновения потенциальных тромбозов, если ниже 50%, то не проявляется антикоагулянтное действие гепарина.

Уровень антитромбина III изменяется при инфаркте миокарда, сахарной болезни, при приеме оральных контрацептивов, у больных с заболеванием почек, печени, злокачественных новообразованиях, при ДВС.

Альфа-макроглобулин. Это быстродействующий ингибитор, ингибирующий тромбин, химотрипсин, трипсин, коллагеназу, кининоген. Препятствует переход фактора XII в XIIa.

Гепарин В отсутствие антитромбина-III обладает слабым антикоагулянтным свойством. Без антитромбина III не препятствует внешнему механизму формирования протромбиназы. Гепарин — это сульфатированный полисахарид. Различают низкомолекулярный (молекулярная масса ниже 5400) и высокомолекулярный (молекулярная масса от 5400 до 25-35000) гепарин. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) так же как и высокомолекулярный (ВМГ), способствует своему действию антитромбин III, но блокирует не тромбин, а фактор Xa. Цепочки не хватает для связи с тромбином. НМГ трудно перерабатывать, он ингибирует прокоагулянтную активность поврежденного эндотелия некоторых протеаз, выделяемых гранулоцитами и макрофагами. Кроме того он не вызывает (или вызывает слабую) агрегацию тромбоцитов.

Комплексы естественных антикоагулянтов — протеин С, протеин S и тромбомодулин. Протеин С — ингибитор, витамин К — зависимая протеаза, антикоагулянтная активность которого направлена на Va и VIIIa. Антикоагулянтная активность протеина С проявляется в присутствии протеина S, кальция и фосфолипидов. Реакцию ускоряет белок, находящийся на поверхности эндотелиальных клеток сосудов и называемый тромбомодулином. Он связывает и инактивирует большие количества тромбина. В этом комплексе тромбин сохраняет способность активировать протеин С в присутствии Ca.

Комплексы полипептидов-антикоагулянтов, препятствует образованию протромбиназы (Б.И.Кузник и сотрудники, 1986-1987).

Комплексы тканевой тромбопластин-VIIa, ингибитор внешнего пути

В процессе свертывания крови и фибринолиза появляются вторичные коагулянты. Это отработанные факторы свертывания крови и их фрагменты (фибрин или антитромбин I, так как адсорбирует на своей поверхности тромбин; фибринопептиды и другие). Продукты фибринолиза — ПДФ (продукты деградации фибриногена/фибрина), а также комплексы этих продуктов с молекулами фибриномономеров и фибриногена.

При целом ряде заболеваний появляются патологические антикоагулянты, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов.

Таким образом, важной особенностью ферментативного каскада свертывания крови является то, что каждому из участников процесса фибринообразования противостоят специфические ингибиторы, значительная часть которых имеет иммунную природу. Наряду с этими ингибиторами, эффект которых является строго избирательным, существует полифункциональный ингибитор свертывания крови — антитромбин III, ограничивающий эффект активированных факторов свертывания, являющихся сериновыми протеазами. Сходным свойством обладает и гепарин. Антикоагулянтный эффект антитромбина III и гепарина взаимоусиливается при образовании комплекса, в котором антитромбин III играет роль кофактора. Антикоагулянтная же активность антитромбина III возрастает только в комбинации с гепарином.

Решая проблемы гемостаза, наряду с углублением знания о механизмах взаимодействия факторов свертывания крови, необходимо обратить внимание на описание природы и свойств антикоагулянтов, как циркулирующих, так первичных и вторичных, т.е. возникающих только в ситуациях, приводящих к сдвигам в системе гемостаза и фибринолиза.

В здоровом организме ускорение свертывания крови, возникающее под влиянием различных воздействий, сопровождается одновременно повышением ее фибринолитической активности.

Активация фибринолитического звена системы гемостаза при повышении активности коагуляционного, представляет собой проявление механизма обратной связи, обеспечивающей жидкое состояние крови в сосудистом русле и целостность его стенок. Если активация коагуляционного звена системы гемостаза при повреждении стенок сосудов ведет к локальному образованию кровяного сгустка с последующим его превращением в тромб, что обеспечивает надежный гемостаз, остановку кровотечения, а генерализованная активация ведет к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрому) с отложением фибрина в сосудах микроциркуляции и нарушению функции органов. Активация же

генерализованная активация ведет к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрому) с отложением фибрина в сосудах микроциркуляции и нарушению функции органов. Активация же фибринолитического звена системы гемостаза препятствует росту тромба, вызывая частичный или полный тромболизис, ведет к лизису фибрина при ДВС-синдроме, обеспечивает удаление фибрина из сосудистого русла и является одним из ведущих механизмов реваскуляризации и восстановления кровотока в органах и тканях. Кроме того, фибринолитическая система принимает участие в репарации тканей, имплантации эмбриона, макрофагальных и других реакциях.

2.8. Фибринолитическое звено системы гемостаза.

Под фибринолизом понимают ферментативное расщепление фибриновых волокон на растворимые фрагменты различного размера, которые в последующем удаляются из сосудистого русла.

Проблеме фибринолиза посвящены как отдельные монографии (Г.А. Андреевко, 1967, 1981; В.В. Жила, Ю.И. Кушнирук, 1986; Д.Гаффни, 1982) так и специальные разделы в различных работах (Б.ИИ. Кузник и соавторы, 1986; Г.Н. Дранник и соавторы, 1987; А.Ш. Бышевский и соавторы, 1987; В.Н. Серов и соавторы, 1987; В.П. Балуда и соавторы, 1995 и многие другие).

Фибринолитическое звено системы гемостаза имеет свои компоненты: плазминоген, активаторы плазминогена, ингибиторы.

Плазминоген. Является бета-глобулином, с молекулярной массой 90000, содержащей 2% углеводов. Синтез плазминогена осуществляется в печени, костном мозге, почках. Это происходит с большой скоростью, его концентрация в течение 24 часов может вырасти от 0 до нормы. Период полужизни его различных форм в пределах от 0,8 до 2,24 суток. У плодов и новорожденных концентрация плазминогена в крови ниже, чем у взрослых. Она снижается при циррозе печени, ДВС, лечении больных стрептокиназой и урокиназой. Увеличивается — при беременности (в третьем триместре), при ряде инфекционных заболеваний.

Плазминоген обладает выраженным сродством к фибрину. Комплекс плазминоген-фибрин значительно потенцирует действие активаторов плазминогена, которые обладают слабой эффинностью к циркулирующему в сосудистом русле плазминогену. Этим объясняется, в частности, то, что при физиологической активации фибринолитической системы происходит фибринолиз, а не фибриногенолиз. Под влиянием активаторов плазминоген переходит в плазмин.

эндотелий, из которого он может освобождаться под влиянием различных стимулов. В циркулирующей крови содержание активаторов плазминогена низкое. Обнаружен суточный цикл активности ТАП в крови с максимумом действия в вечернее время. Поступление ТАП в кровь увеличивается при различных воздействиях, сопровождающихся активацией свертывания крови — боль, эмоциональное напряжение, умеренная физическая нагрузка, сдавление вен, введение никотиновой кислоты, адреналина и др.

ТАП-альфа-1,2 глобулин, его молекулярная масса около 65 000. Имеются его низкомолекулярные формы, на долю которых приходится до 80% активности во внешнем пути стимуляции фибринолиза (Э.С.Баркаган и соавторы, 1981). ТАП обладает высокой аффинностью к фибрину. По данным Б.И.Кузника (1979) сгустки фибрина, прижатые к стенке сосуда, лизируются значительно быстрее, чем в кровотоке, что обусловлено секрецией ТАП эндотелиоцитами в сгусток. Обнаруженное явление получило название пристеночного фибринолиза.

Механизм активации плазминогена заключается в следующем: образуется комплекс фибрин-ТАП-плазминоген, в котором скорость образования плазмина в сотни раз выше, чем в растворе.

Урокиназа. В почках вырабатывается активатор плазминогена, который очищает почечные клубочки от фибриновых сгустков. Кроме почек подобный активатор синтезируется в клетках поджелудочной железы, тимуса, селезенки, плаценте. Многие клетки содержат рецепторы к урокиназе, что послужило основанием к рассмотрению ее как основного активатора плазминогена в межклеточном пространстве, обеспечивающего протеолиз в процессе клеточного роста, деления и миграции клеток. Молекулярная масса урокиназы около 54000. Предполагается, что в организме урокиназа находится в виде предшественников, из которых под действием протеолитических ферментов, включая тромбин и плазмин, формируется урокиназа.

Активаторы форменных элементов крови. Из эритроцитов выделен активатор, получивший название эритрокианза. Она обладает слабой активностью, физиологическое значение до конца не выяснено.

Нейтрофильные лейкоциты также содержат активатор плазминогена.

Тромбоциты содержат активаторы плазминогена. В бедной тромбоцитами плазме фибринолиз протекает медленней, чем в плазме, содержащей тромбоциты.

Активаторы в экскретах. Многие экскреты человеческого тела, включая молоко, слюну, слезы, семенную жидкость, обладают активностью

раскрывающей тромбоциты.

Активаторы в экскретах. Многие экскреты человеческого тела, а именно моча, слюну, слезы, семенную жидкость, обладают активностью активатора. Вероятно, значение этого вида активаторов состоит в том, чтобы нормально раскрывались маленькие выводные протоки желез.

Фибринолиз, зависимость от XII фактора. Фактор XII — компонент нормальной плазмы, необходим для активации свертывания крови. Какую долю фибринолитической активности плазмы составляет фибринолиз, зависимость от фактора XII, не установлено. Но есть данные о нарушении фибринолитической реакции на физические упражнения или сдавливание вен у больных с дефицитом фактора XII. Это означает, что в таких случаях инициатором фибринолиза является XII фактор. Возможно, что действие XII фактора на плазминоген связано с его активацией высокомолекулярным плазминогеном и калликреином.

Комплемент-медиаторный фибринолиз. Предполагается наличие связи между активацией комплемента и фибринолизом. Было показано (Taylor et al., 1976), что в результате активации C8 фрагмента комплемента происходит превращение плазминогена в плазмин. К реакциям фибринолиза имеет отношение и компонент C3.

Физиологические ингибиторы плазминогена.

Выделяют две группы физиологических ингибиторов фибринолиза: тормозящие действие плазмина — антиплазины и ингибирующие активацию плазминогена — антиактиваторы.

Антиплазины. Антиплазминовой активностью обладают альфа₂-антиплазмин, альфа₂-макроглобулин, альфа₁-антитрипсин, альфа₁-липопротеин, комплекс антитромбин III-гепарин, С1-ингибитор.

Быстродействующий альфа₂-антиплазмин способен нейтрализовать около 2/3 всего плазмина, образуемого при полной активации содержащегося в крови плазминогена. Остальные ингибиторы плазмина обладают меньшей антиплазминовой активностью. Антитромбин III, в частности, является медленно действующим ингибитором плазмина, гепарин усиливает его действие в 50-100 раз.

При физиологической активности фибринолитической системы крови, в отличие действия на организм экстремальных факторов в сосудистом русле создаются условия для фибринолиза, но не фибриногенолиза, что обусловлено высокой концентрацией антиплазмина в кровь связыванием циркулирующего свободного плазмина.

Антиактиваторы. К ним относят: ингибитор активации плазминогена

типом ингибитора. Однако он синтезируется не только эндотелием, но и гепатоцитами, моноцитами, фибробластами, меланомой, гладкомышечными клетками. Значительная его часть содержится в альфа-гранулах тромбоцитов (до 90% от общего пула). ИАП-I является ингибитором сериновых протеаз. ИАП принадлежит к белкам острой фазы, его активность резко повышается после операций, в остром периоде миокардита, под действием эндотоксинов и фактора некроза опухолей.

Тромбоциты, скапливаясь в местах повреждения эндотелия, способны в процессе активации выделять ИАП-I. Синтез ИАП-I эндотелиальными клетками обеспечивает их защиту.

Механизм фибринолиза.

Активация фибринолиза, как и свертывания крови, осуществляется по внешнему и внутреннему пути (рис. 5). Активация по внешнему пути обусловлена поступлением в сосудистое русло из эндотелия активатора (ТАП), превращающего плазминоген в плазмин. Многие вазоактивные вещества (адреналин, гистамин, вазопрессин, никотиновая кислота, ацетилхолин), стаз крови, тканевая гипоксия индуцируют освобождение ТАП сосудистого происхождения в кровь. Освобождение активатора из эндотелия в кровь происходит при таких воздействиях, как физические упражнения, ориентировочный рефлекс, возбуждение, слабом болевом раздражении, стрессе, кровопотере, ожоге, травмах и других. Активация фибринолиза ведет не только к расщеплению фибрина в сосудистой системе, но и в почечных канальцах при активации урокиназы, лизису фибрина в слезном канале, желчевыводящих путях, семенном канатике, канальцах молочных желез и др.

Пусковым механизмом активации фибринолитической системы по внутреннему пути является активация фактора XII. Помимо фактора XII в этой реакции принимают участие прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Активация XII фактора происходит при его контакте с поврежденной поверхностью сосуда и адреналином, при состояниях, сопровождающихся гиперадреналинемией. У больных с дефицитом фактора XII или сдавлением вен ниже, чем у здоровых людей. Фактор XII превращает прекалликреин в калликреин, который индуцирует образование плазмина из плазминогена.

Активация фактора XII происходит не только при его контакте с поврежденной стенкой сосуда и адреналином, но также и под влиянием калликреина, плазмина, трипсина, которые активируют и процесс свертывания крови. Активируют плазминоген и кинины, образуемые при активации фактора XII, прекалликреина. Кинины способствуют освобождению ТАП, что позволяет сделать заключение о связи фактора XIIa с процессом выделения ТАП из сосудистой стенки.

активации фактора XII, прекалликреина. Кинины способствуют освобождению ТАП, что позволяет сделать заключение о связи фактора XII с процессом выделения ТАП из сосудистой стенки.

Внутренний путь активации плазминогена

Внешний путь активации плазминогена

Повреждение сосудистой

Освобождение активаторов

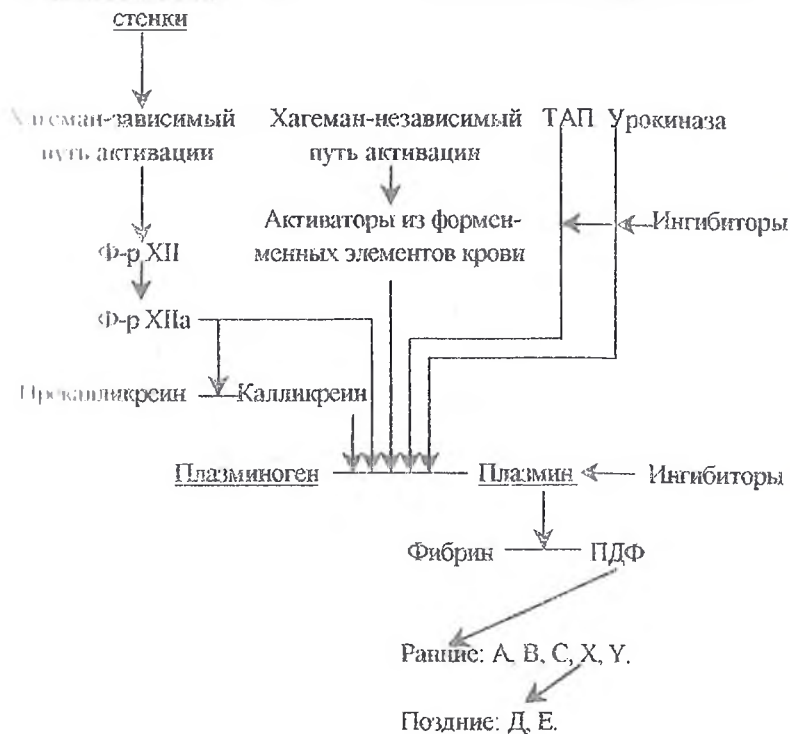


Рис.5. Схема фибринолиза

Активацию фибринолиза может вызвать не только специфический фермент плазмин, но и протеазы поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин) пептастаза, а также ферменты, выделенные из некоторых микроорганизмов и грибов) стрептокиназа, бриназа, охраса). Снижение фибринолитической активности крови является одним из звеньев патогенеза тромбозов, в частности том в случае локального или диссеминированного внутри-

дефицитом плазминогена, уменьшением синтеза и освобождения в кровь активаторов плазминогена и повышением в крови концентрации ингибиторов фибринолиза. Приобретенные формы снижения фибринолитической активности крови наблюдаются у больных атеросклерозом, ИБС, сахарным диабетом, циррозом печени, при злокачественных новообразованиях.

Гиперфибринолиз обычно бывает вторичный. Однако могут встретиться отдельные формы первичного фибринолиза наследуемого характера: дефицит альфа₂-антиплазмина, протекающего с выраженной кровоточивостью; наследственное повышение уровня активатора тканевого типа, проявляющегося возникновением геморрагий при травмах, ушибах, экстракции зубов, хирургических вмешательствах (Баркаган З.С., 1988). Усиленная фибринолитическая активность крови регулируется процессами элиминации активаторов и нейтрализации плазмина. Если фибринолитическая активность крови увеличивается, то в крови печеночной вены возрастает содержание ингибиторов. Печени, вероятно, принадлежит ведущая роль в регуляции общего фибринолиза.

При резкой активации фибринолиза, например, при патологических родах, сопровождающихся ДВС и образованием большого количества плазмина и при введении больших доз активаторов плазминогена в процессе тромболитической терапии (стрептокиназа, урокиназа) гемостатические тромбы могут лизироваться, что сопровождается массивными кровотечениями.

2.9. Регуляция гемостаза.

Проблема регуляции гемостаза нашла развитие в ряде исследований, проведенных Е.С.Иванищким-Василенко, С.А.Георгиевой, А.А.Марксыяном, Б.А.Кудряшовым, Б.И.Кузником, О.К.Гавриловым и другими.

На основании анализа их работ можно заключить, что регуляция гемостаза осуществляется на следующих уровнях: молекулярном, клеточном, органном. Она может регулироваться нервным и гуморальным путем.

Молекулярный уровень предполагает поддержание гомеостатического баланса отдельных факторов, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолиз. В случае избытка какого-либо фактора, возникающего по той или иной причине, он может быть ликвидирован достаточно быстро в физиологических условиях. Например, такой баланс постоянно существует между уровнем простациклина и тромбоксана А₂, прокоагулянтами и антикоагулянтами, активаторами и ингибиторами фибринолиза.

В повседневной жизни организм человека подвергается воздействию различных факторов внешней среды, нередко экстремальных, оказывающих существенное влияние на различные функциональные системы, в том числе

В течение обычной жизни организм человека подвергается воздействию различных факторов внешней среды, нередко экстремальных, оказывающих существенное влияние на различные функциональные системы, в том числе и гемостаза. Эта система функционирует по принципам надежности: избыточность элементов управления и протекающего процесса, дублирование элементов и взаимозаменяемость элементов с совершенным и быстрым возвратом к относительному постоянству, динамичности взаимодействия различных звеньев системы. Например, для системы гемостаза примером надежности функционирования являются альтернативные (дополнительные) механизмы свертывания крови. Процесс свертывания крови по внутреннему механизму образования протромбиназы начинается с активации XII фактора. Очень хорошо известно, что в отличие от дефицита фактора XI, VIII, IX, X и других, для которых характерны выраженные кровотечения, последние не возникают при дефиците фактора XII даже менее 1% от его нормы в крови здорового человека и при значительном дефиците высокомолекулярного кининогена и прекалликреина. Альтернативным механизмом является активация фактора XI, минуя фактор XII. В частности, установлено, что лейкоциты после контакта с коллагеном способны непосредственно, минуя фактор XII, активировать фактор XI. Альтернативным является также тканево-фибринолитический механизм свертывания крови. В здоровом организме макрофаги и моноциты обладают слабой прокоагулянтной и фибринолитической активностью. Однако ряд факторов (продукты тканевого распада, эндотоксины, активированные компоненты системы комплемента, иммунные комплексы) могут индуцировать выработку тканевыми макрофагами и моноцитами прокоагулянтов (тканевого тромбопластина-апопротеина III, витамин К-зависимых факторов свертывания крови — II, VII, IX, X): фактора активирующего тромбоциты.

Другим примером такой надежности и механизма регуляции является высокая концентрация факторов этой системы, снижение которой до определенного (минимального) уровня не ведет к нарушению свертываемости крови и поломке надежности гемостаза в целом. Так, протромбиновое время у здорового человека при определении с тромбопластином высокой активности в среднем равно 12-15 с. Разведение плазмы в два раза, при котором концентрация факторов свертывания крови снижается в два раза, ведет к увеличению протромбинового времени всего на 2-3 с, а при разведении в четыре раза — на треть. Для большинства факторов свертывания крови минимальный уровень концентрации, необходимый для остановки кровотечения, в среднем

например, незначительное болевое раздражение, вызывает ускорение свертываемости крови, увеличение количества тромбоцитов и их функциональной активности и повышение фибринолиза, но с быстрым возвратом к состоянию относительного постоянства. Принцип динамичности взаимодействия всех звеньев системы гемостаза, при котором активация одного звена ведет к активации другого, обеспечивающего надежный гемостаз и сохранение крови в циркуляции в жидком состоянии.

Благодаря такому гомеостатическому балансу может осуществляться процесс непрерывного свертывания и растворения фибрина (Д.М.Зубанов, 1987). Наличие клеточных рецепторов ко многим факторам свертывания крови и фибринолиза лежит в основе представления гомеостатического баланса в системе гемостаза на молекулярном уровне. Соединяясь со специфическим рецептором, факторы свертывания крови и фибринолиза проявляют свою активность. Отрывающиеся от клетки "плавающие" рецепторы при этом приобретают новые свойства, ибо выполняют функции естественных антикоагулянтов, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитарного гемостаза (Л.П.Малежик, 1984). Молекулярный уровень регуляции может осуществлять иммунная система с помощью образования антител к активированным факторам свертывания крови.

Клеточный уровень. Потребление факторов свертывания крови и фибринолиза в процессе гемостаза и их определенный период жизни в циркуляции должно неминуемо приводить к восстановлению концентрации указанных соединений в кровотоке. Этот процесс должен быть обусловлен или активированными факторами свертывания крови, либо продуктами их распада. Клетки, продуцирующие факторы и принимающие участие в гемостазе, несут на себе рецепторы, чувствительные к указанным соединениям и их дериватам. Действительно, такие рецепторы обнаружены к тромбину, калликреину, активатору плазминогена, продуктам деградации фибрина и многим другим факторам свертывания крови и фибринолиза (Л.П.Малежик, 1984). Клеточная регуляция должна осуществляться по типу обратной связи или афферентации. Клеточный уровень регуляции обеспечивает, например, наличие "пристеночного" фибринолиза, протекающего при отложении фибрина на сосудистой стенке (Б.И.Кузник, В.П.Скипетров, 1974).

Органный уровень обеспечивает оптимальные условия функционального состояния системы гемостаза в различных участках сосудистого русла, синтез и разрушение его составляющих компонентов. Благодаря такому уровню обеспечивается мозаичность гемостаза (В.В.Альфонсов, 1980; О.К.Гаврилов, 1991).

функции системы гемостаза в различных участках сосудистого русла, синтез и разрушение его составляющих компонентов. Благодаря такому уровню обобщается мозаичность гемостаза (В.В.Альфонсов, 1980; О.К.Гаврилов, 1991).

О функциональном состоянии системы гемостаза обычно судят на основании исследований венозной или капиллярной крови. При этом при анализе коагулограмм больных, например, с диагнозом “острый инфаркт миокарда” или “острый тромбоз”, у врача возникает вопрос, идентична ли коагулограмма, полученная на основании исследования крови, взятой из локтевой вены, функциональному состоянию системы гемостаза различных сосудистых регионов (сердце, аорта, нижняя и верхняя полые вены, периферические артерии и вены, органы печени, легких, головы, конечностей и т.д.) здорового человека и больного? Или почему тромбы в венозных сосудах возникают чаще, чем в артериальных, в венах нижних конечностей значительно чаще, чем в венах верхних конечностей. Связано ли это со скоростью кровотока в этих сосудах? И другие вопросы.

Знание физиологии гемостаза даст вполне четкий ответ на первый вопрос, приведенный выше. — нет, коагулограмма, полученная на основании исследования венозной крови локтевой вены, по своим параметрам отличается от крови других сосудистых регионов. Существуют региональные различия функционирования системы гемостаза. Ткани многих органов человека и животных содержат факторы, обладающие прокоагулянтной, фибринолитической и агрегационной активностью. Так, например, ткани всех органов обладают высокой тромбопластической активностью. По данным И.И.Скипетрова (1976, 1981, 1991), наиболее высокой активностью обладает фибриноластин плаценты и децидуальной оболочки. Тканевой экстракт из 1 г плаценты способен ускорить свертывание 320 л крови. Ткань головного мозга, особенно серого его вещества, легких, мышц обладает высокой тромбопластической активностью. Ткани многих органов человека и животных обладают свойствами и других факторов (аналогов XIII, VII и других).

Различные органы и ткани, артерии и вены, форменные элементы крови содержат комплекс полипептидов, влияющий на свертывание крови, сосудисто-гемостатический гемостаз, клеточный и гуморальный иммунитет (Б.И.Кузник и сотрудники, 1985-1995; В.П.Мищенко и сотрудники, 1990-1995).

Все ткани, за исключением печени, содержат ТАП. Его концентрация широко варьирует в разных органах — наибольшая в матке, надпочечниках, мозговой железе, наименьшая — в селезенке и яичниках. По данным И.И.Скипетрова, самую высокую фибринолитическую активность проявляют

Некоторые ткани обладают антикоагулянтной активностью. Наиболее она выражена в тканях легких, почек, кожи, маточных труб.

Легкие являются мощным источником образования простациклина, антитромбина III.

Стенка артерии и вен содержит факторы влияющие на свертываемость крови, фибринолиз, адгезию и агрегацию тромбоцитов. У практически здоровых людей свертываемость венозной крови достоверно выше свертываемости артериальной.

Имются многочисленные факторы, подтверждающие отличия в системе гемостаза различных сосудистых регионов. По О.К.Гаврилову (1981) при заболеваниях кроветворных органов уровень и напряженность гемостаза в различных участках кровотока неодинаковы. При этом на фоне гипокоагуляции крови, полученной из локтевой вены, возникают тромбозы в других участках сосудистой системы, одновременно могут быть и геморрагии.

Представленные данные свидетельствуют о том, что существуют региональные различия функционирования системы гемостаза, что проявляется в различной степени агрегации тромбоцитов, свертываемости крови и ее фибринолитической активности в разных бассейнах сердечно-сосудистой системы. А в патологии локальные изменения функционального состояния системы гемостаза в сосудах органов, пораженных патологическим процессом, существенно отличаются от крови локтевой вены.

При нормальном синтезе факторов системы гемостаза (тромбоциты, прокоагулянты, антикоагулянты, факторы фибринолитического звена) и постоянном их поступлении в кровь, региональные различия функционирования системы гемостаза существенным образом зависят от активности тканевых факторов гемостаза отдельных органов, тканей, сосудистой стенки различных бассейнов сердечно-сосудистой системы. Например, одним из центральных органов — регуляторов гемостатического гомеостаза являются легкие. Такое заключение основано на том, что этот орган является мощным генератором образования активатора плазминогена, антитромбина III, простациклина, источником тромбопластина. В легких снижается активность фактора XIII, инактивируется ряд физиологически активных веществ, уменьшается агрегация тромбоцитов, замедляется свертываемость крови и активируется фибринолиз (М.В.Балуда, 1992).

Региональные различия функционирования системы гемостаза находят свое отражение в дискретности, мозаичности системы регуляции агрегатного состояния крови (О.К.Гаврилов, 1981). Согласно этим представлениям в

Устойчивые различия функционирования системы гемостаза находят свое отражение в дискретности, мозаичности системы регуляции агрегатного состояния крови (О.К.Гаврилов, 1981). Согласно этим представлениям в процессе кругового кровообращения кровь, основной формой существования которой является движение по сосудам, встречается с различными условиями, существует в метаболизме и подвергается различным воздействиям. Именно поэтому меняется ее гемостатический потенциал, что является отражением многообразных функций и процессов, протекающих в организме.

Нервно-гуморальная регуляция контролирует состояние системы гемостаза от молекулярного до органного уровня, обеспечивая целостность регуляции на уровне организма.

Корковая регуляция свертывания крови убедительно показана в работах А.А.Маркосяна (1960, 1966), а также в исследованиях Е.С.Иванищского-Никифорова и его учеников (Б.И.Кузник, 1956). Из этих работ следует, что можно выработать условные рефлексы на индифферентные раздражители и при этом наблюдать развитие как гипер-, так и гипокоагуляции.

Плотно тесная и динамическая связь между прессорецептивной регуляцией кровообращения и состоянием возбуждения центральной нервной системы, особенно центров промежуточного и стволового мозга. Вазомоторные реакции оказывают влияние на состояние системы гемостаза. Установлена зависимость концентрации прокоагулянтов от регуляции гемодинамики: как гипертоническая, так и гипотоническая перестройка гемодинамики вызывает существенные изменения содержания плазменных факторов свертывания крови.

Общепризнанной является точка зрения, согласно которой усиление тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается увеличением адгезии и агрегации тромбоцитов, ускорением свертывания крови и активацией фибринолиза. Поэтому такая же реакция будет и в ответ на введение катехоламинов, при острой кровопотере, острой гипоксии, тяжелой физической нагрузке, при болевом раздражении и других симпатотонических состояниях. Механизм этих изменений становится понятным, если исходить из того, что норадреналин (адреналин), как медиатор симпатического отдела вегетативной нервной системы, индуцирует агрегацию тромбоцитов, индуцирует фактор XII и запускает образование протромбиназы как по внутреннему, так и по внешнему пути. XIIa, как известно, запускает активацию фибриногена, в результате чего очищается сосудистое русло от фибриновых сгустков.

Кроме того, при поступлении в кровоток адреналина вследствие усиления агрегации тромбоцитов наступает в дальнейшем реакция освобождения, что

повышении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы принадлежит эндотелию сосудистой стенки. Установлено, что под влиянием адреналина и норадреналина, также как и при воздействии других сосудосуживающих веществ (вазопрессин, питуитрин) происходит выброс прокоагулянта, напоминающего тканевой тромбопластин, из эндотелия сердца и сосудов (Б.И.Кузник и сотрудники, 1966-1981; В.П.Мищенко, 1972; Л.П.Малежик, 1972-1977 и другие).

Адреналин сморщивает эндотелиальные клетки, способствует отрыву клеточных мембран от них, обладающих свойствами тканевого тромбопластина.

При этой же реакции происходит усиленное выделение ТАП из сосудистой стенки. В результате длительного действия катехоламинов происходит истощение эндотелия, в нем уменьшается концентрация простациклина, что способствует агрегации тромбоцитов. Все это в конечном счете приводит к ускорению свертываемости крови и усилению фибринолиза с последующей возможной внутрисосудистой активацией системы гемостаза. Эта реакция может быть подтверждена уменьшением числа тромбоцитов и концентрацией фибриногена, а также появлением ПДФ.

Кроме того, повышенный тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению концентрации отдельных факторов свертывания крови — V, VII, VIII. Они дополняют возникновение гиперкоагуляции. Свидетельством того, что эти реакции носят рефлекторный механизм, являются данные о предотвращении гиперкоагуляции и гиперфибринолиза при симпатотонических состояниях на фоне блокады альфа- и бета-адренорецепторов сосудистой стенки (В.П.Мищенко, 1968-1972).

Данные о влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на процесс свертывания крови неоднородны. Известно мнение Е.С.Иваницкого-Василенко (1956), А.А.Маркосяна(1966), Д.М.Зубаирова (1978), А.С.Георгиевой (1983) о замедлении свертываемости крови в ответ на стимуляцию этого отдела. Однако, многочисленные эксперименты Б.И.Кузника и сотрудников (1962-1972), В.П.Мищенко и сотрудников (1972-1981) убеждают нас в противоположном. Раздражение интактного, перерезанного блуждающего нерва, его центрального и периферического кондов всегда сопровождалось значительным ускорением свертываемости крови, активацией фибринолиза. Инъекции веществ, повышающих тонус этого отдела вегетативной нервной системы (холин-хлората, гистамина, нитроглицерина и других), приводили к развитию гиперкоагуляции и стимуляции фибринолиза. Предварительное введение атропина, блокирующего

ного отдела вегетативной нервной системы (холин-хлората, гистамина, ацетилхолина и других), приводили к развитию гиперкоагуляции и ингибированию фибринолиза. Предварительное введение атропина, блокирующего рецепторы по парасимпатическим нервам, предотвращало и тот и другой процесс, активированный ацетилхолином или холин-хлоратом.

В специальных исследованиях с гуморально изолированным отрезком коронарной артерии и яремной вены (В.П.Мищенко, 1972), но с сохраненной иннервацией было показано, что при раздражении блуждающего нерва, как и при введении сосудорасширяющих средств, из эндотелия сосудов высвобождаются тканевая тромбопластин и ТАП, что является, с нашей точки зрения, основой для развития гиперкоагуляции и активации фибринолиза.

Мы хотели бы обратить также внимание и на то обстоятельство, что при возбуждении как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы нередко наблюдается и гипокоагуляция, которая, по нашему мнению, носит вторичный характер, ибо всегда следует за кратковременной гиперкоагуляцией. Ее механизм может быть объяснен следующими обстоятельствами: в результате предшествующей гиперкоагуляции образуются факторы свертывания крови (особенно тромбоциты и фибриноген); гиперкоагуляция приводит к активации фибринолиза, в результате чего образуются фибриновые сгустки с образованием ПДФ, обладающих гипокоагулянтными, фибринолитическими и антиагрегатными свойствами; при свертывании крови появляются "отработанные" факторы, проявляющие гипокоагулянтные свойства.

По нашим понятиям, однонаправленность сдвигов в системе гемостаза при возбуждении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы эволюционно обоснована. Существует синергизм между ацетилхолином и адреналином. Ускорение свертывания крови является физиологически оправданной защитной реакцией, направленной на ограничение кровопотери при повреждении сосудов. Возбуждение как того, так и другого отдела вегетативной нервной системы может сопровождаться кровопотерей при действии на организм экстремального фактора. При этом организму выгодно, чтобы наступило повышение свертываемости крови, при котором создаются благоприятные условия для образования гемостатического тромба и усиление защитного фибринолиза, способствующего растворению образовавшихся в сосудистом русле фибриновых сгустков. Однако гиперкоагуляция через какое-то время должна смениться восстановлением исходного фона активности свертывания крови. Подобная

эндокринного статуса, увеличение или уменьшение синтеза и поступления в кровь того или иного гормона отражается на функциональном состоянии системы гемостаза. Ряд гормонов вызывают усиление гемостаза: АКТГ, соматотропный, адреналин, кортикостероиды, тестостерон, прогестерон. Другие, наоборот, тормозят свертывание крови — тиреотропный гормон, тироксин, инсулин, липокаин (С.А.Георгиева и сотрудники, 1977, 1983).

Все изложенные выше механизмы регуляции гемостаза следует учитывать в клинической практике при исследовании функционального состояния системы гемостаза у каждого больного.

Иммунологические механизмы регуляции системы гемостаза.

Б.И.Кузнецком, Н.Н.Цыбиковым (1981) выдвинута гипотеза о существовании в организме человека и животных иммунного механизма регуляции гемостаза. Предполагается, что неактивные ферменты (проферменты) для собственного организма являются иммунологически инертными. В процессе физиологической активации фермента (частичный протеолиз или конформационные изменения) появляются ранее скрытые а-АГ детерминанты, способные запустить иммунные механизмы ингибирования и элиминации ферментов. Авторами показано, что в плазме постоянно выявляются а-АГ (агглютинаторы) против основных ферментов свертывания крови и даже проферментов. При состояниях, сопровождающихся развитием гиперкоагуляции и ДВС, происходит уменьшение уровня а-АТ против ферментов, появляющихся в кровотоке. В более поздние сроки титр а-АТ возрастает, что отражает результат стимулирующего воздействия на иммунитет активных прокоагулянтов. Есть все основания отнести выделение авторами а-АГ против факторов свертывания крови (в частности II, Ха) к классу иммуноглобулинов класса С. Выделенные в физиологических условиях такие иммуноглобулины реализуют эфферентное звено регуляции ферментативного гомеостаза в системе свертывания крови. Роль эфферентного звена отводится иммуннокомпетентными клетками, несущими рецепторы к активным ферментам.

Приведенные сведения дают возможность считать, что в физиологических условиях в кровотоке находятся а-АТ против активизированных факторов свертывания крови. Титр их в плазме относительно невелик, в сыворотке они практически отсутствуют. При создании благоприятных условий образование а-АТ против факторов свертывания крови может значительно превысить физиологический уровень, что и приводит к возникновению иммунных нарушений в системе гемостаза. По-видимому, развитие аутоиммунных тромбоцитопений, не связанных с переливанием крови,

приводит к физиологический уровень, что и приводит к возникновению патологических нарушений в системе гемостаза. По-видимому, развитие тромбозов и тромбозов, не связанных с переливанием крови, также обусловлено аналогичным механизмом. Изложенные факты позволяют заметить пути использования специфических иммуноглобулинов (антител против факторов свертывания крови) эндо- и экзогенного происхождения при тромбозах и заболеваниях, развивающихся, как правило, на фоне дефицита антитромбина-III (Б.И.Кузник и соавторы, 1986). В частности, при коррекции иммунитета иммунином при различных заболеваниях, протекающих с наличием вторичных иммунодефицитов и ДВС, нормализовались не только показатели иммунитета, но и нарушения в системе гемостаза.

В настоящее время выделена целая группа полипептидов из различных органов и тканей, обладающих подобным эффектом (Б.И.Кузник и соавторы, 1986-1996; В.П.Мищенко и соавторы, 1990-1996).

Глава 3.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С ДРУГИМИ ЗАЩИТНЫМИ СИСТЕМАМИ КРОВИ.

В последние годы установлено функциональное взаимодействие свертывающей системы крови с рядом других защитных систем (кининовой, комплемента, иммунной). Наличие общего механизма включения этих систем позволяет рассматривать их в качестве единой, структурно и функционально определенной подсистемы (В.П.Балуда и соавторы, 1982-1995; Б.И.Кузник и соавторы, 1986). Общий механизм включения защитных систем крови, поддерживающих гомеостаз, их взаимодействие в процессе функционирования обеспечивает защиту организма от кровопотери из поврежденного сосуда и от инфекции посредством влияния на иммунологическую реактивность организма. С помощью защитного тромба предупреждается также распространение его по сосудистой системе от места образования путем активации фибринолитической системы крови, что сохраняет ее в жидком состоянии в сосудистом русле, гемореологию, гемодинамику и проницаемость сосудов.

3.1. Гемостаз и система комплемента.

Взаимосвязь этих систем опосредована клетками или "осколками", фрагментами и, в частности, аналогом — тромбопластином — в реакциях эндогенного катализа. Эти реакции подробно описаны в работах Б.И.Кузника

на фрагменты C^{3a} и C^{5b}; фактор В расщепляется на полипептиды Va и Vb. Выделяют два пути активации комплемента — классический и альтернативный.

Классический путь активации комплемента включает последовательную активацию компонентов C¹ (субкомпонентов C¹ⁱ и C^{1q}), C⁴, C², C³, C⁵-C⁹. В ходе альтернативного пути активации комплемента фактор Д расщепляет связанный с фрагментом C^{3b} фактор В до активного фрагмента Vb, формируется C³- и C⁵-конвертазы и соответственно комплексы, стабилизированные фактором Р.

Оба пути стыкуются на уровне образования фрагмента C^{5b}, с которого начинается формирование мембранатакующего комплекса — C^{5b}-9, осуществляющего лизис чужеродных клеток и несущего функцию кальциевого канала в нейтрофилах, тромбоцитах и других.

Инициаторами классического пути активации комплемента служат иммунные комплексы, фрагмент фактора XII, пораженные вирусом клетки и ряд компонентов внутренней среды организма. Активация компонентов альтернативного пути активации комплемента в кровотоке происходит относительно медленно и значительно ускоряется в присутствии вирусов, бактерий, грибов, паразитарной инвазии, лимфобластных клеток, агрегированных белков, липополисахаридов и прочих агентов. Активные фрагменты комплемента могут появиться в результате неспецифического расщепления отдельных компонентов плазмином, калликреином, трипсином, катепсинами.

Компоненты крови синтезируются клетками: в системе свертывания — преимущественно печенью, лейкоцитами; в системе комплемента — лейкоцитами (лейкоцитарная комплементарная система), макрофагами, клетками кишечника, печенью и другими. Синтез отдельных компонентов регулируется полипептидами продуктов их расщепления, зачастую клетки предпочитают держать “образы правления” (Б.И.Кузник, 1995) ферментативными каскадами в “своих руках”. В этом случае в кровотоке оказывается вся последовательность необходимых белков, кроме одного, двух, содержащихся в чрезвычайно низкой концентрации и быстро истощающихся при любой локальной активации. В системе гемостаза это фактор Виллебранда, тромбопластин, фосфолипидный фактор. В системе комплемента это фактор Д, Р и многие другие компоненты в случае их “индивидуального” расщепления или выброса рецепторов для какого-либо активного фрагмента, необходимого для дальнейшей активации каскада (В.П.Балуда и другие, 1995). С функциональной точки зрения это могут быть и активаторы и ингибиторы плазминогена, C¹-инактиватор, промежуточные компоненты

высвобождения или выброса рецепторов для какого-либо активного фрагмента, необходимого для дальнейшей активации каскада (В.П.Балуда и другие, 1995). С функциональной точки зрения это могут быть и активаторы и ингибиторы плазминогена, С1-инактиватор, промежуточные компоненты (тромбопластин макрофагов и эндотелиальных клеток для реализации внешнего механизма образования протромбиназы). К ним могут относиться и конечные условия реакции, например, перестройка мембраны тромбоцитов для сборки на их поверхности мембранатакующего комплекса или, наоборот, снижение плотности мембранных ингибиторов его формирования, ведущее к автоматическому лизису клетки.

В случае попадания микробов в кровоток и быстрого комплементарного лизиса может развиваться токсический шок. Токсины являются мощными активаторами выброса тромбопластина и генерализованной активации свертывающего и комплементарного каскадов. На фоне общей интоксикации организма развивается ДВС-синдром с симптоматикой анафилактического шока. Активация комплемента приводит к появлению продуктов С5а и С3а, вызывающих мощную реакцию высвобождения тучных клеток с выбросом гепарина и гистамина. Анафилатоксины комплемента С5а, С3а, Ва, С4а могут вызвать анафилактический шок и самостоятельно, без микробов, в случае генерализованной активации комплемента. Однако этому препятствует их специфический ингибитор — карбоксицептидаза. В клинике подобное наблюдается после укуса некоторых видов змей.

У систем комплемента и гемостаза имеются общие активаторы — микробы, липополисахариды, иммунные комплексы, калликреин; общие ингибиторы — С1-инактиватор, гепарин, антитромбин III, протеины С и альфа-1-антитрипсин; общие регуляторы — цитомедины, неспецифические регуляторные полипептиды, фибронектин, тромбопластин, рецепторный аппарат клеток. Кроме того, внутрисосудистое свертывание крови сопровождается падением гемолитической активности комплементов, а комплементарная активация способствует высвобождению прокоагулянтов (Б.И.Кузник и соавторы, 1986-1996).

Известно, что воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня С3, приводит к образованию фибрина, являющегося матрицей для формирования соединительных структур и "оболочки", препятствующей распространению инфекции и биологически активных (в том числе противоспалительных) соединений. Снижение проницаемости сосудистой стенки для крупномолекулярных белков (С3) и нормализация числа

фазы и формирования протромбиназы по внутреннему пути, но и активирует тромбоцитарное звено, усиливая распластывание и адгезию тромбоцитов. Лектиноподобный белок С1q нормализует показатели свертывания плазмы, дефицитной по факторам VIII-IX (плазмы больных гемофилией А и В), значительно ускоряет свертывание плазмы с дефицитом VII+X и оказывает слабый эффект на плазму с дефицитом фактора V. Вероятно, субкомпонент С1q оказывает влияние, подобное фактору VIII (Б.И.Кузник и соавторы, 1995). Автор считает, что стимуляция С1q субкомпонентом комплемента внутреннего пути свертывания крови, по-видимому, не носит генерализованного характера из-за отсутствия свободной формы этого белка в кровотоке. Ускорение фибринообразования, вероятно, происходит локально вокруг центров активации фактора XII калликреином или в зонах иммунного и неиммунного воспаления. При этом свертывание, сопровождаемое активацией С1, должно заканчиваться образованием очень "рыхлого" сгустка, легко удаляемого плазмином. Создается впечатление, указывают авторы, что такое коллоидное состояние в капиллярах, синусах или тканевой жидкости необходимо для каких-то регуляторных целей.

Б.И.Кузник и соавторы (1986-1995) полагают, что в ответ на действие фрагмента С3в и анафилатоксинов С3а и С5а моноциты и эндотелиальные клетки секретируют тромбопластин. Формирование протромбиназы может идти и на самой поверхности активированных тромбоцитов и моноцитов. Одновременно на мембране может сформироваться С3-конвертаза и мембранатакающий комплекс. Показано, что С5в-9 спонтанно формируется на тромбоцитах при нормальном свертывании крови и стимулирует активность протромбиназы на мембране тромбоцитов. Последующая дегрануляция тромбоцитов приводит к увеличению количества С3в-рецепторов на нейтрофилах, что опять-таки влияет на развитие дальнейших процессов.

У лиц с нарушением альтернативного пути активации комплемента удлинен фибринолиз. Предполагается, что фактор В является проактиватором плазминогена. Этот белок ассоциирован с поверхностью мононуклеарных клеток и может быть синтезирован моноцитами. Система комплемента опосредует лейкоцитарный фибринолиз. Появление области фибринообразования хемотаксических агентов С5а, С3а приводит к аккумуляции нейтрофилов и высвобождению ферментов, обеспечивающих фибринолитические механизмы с последующим фагоцитозом фибриновых нитей.

Как полагает Б.И.Кузник и соавторы (1986-1995) во взаимодействии системы комплемента и гемостаза имеется множественность точек взаимоперекреста.

антигемостатические механизмы с последующим фагоцитозом фибриновых нитей.

Как полагает Б.И.Кузник и соавторы (1986-1995) во взаимодействии системы комплемента и гемостаза имеется множественность точек взаимоперекреста.

3.2. Гемостаз и калликреин-кининовая система

Во многих руководствах и монографиях, посвященных тем или иным вопросам физиологии и патологии гемостаза можно встретить указания на очевидную связь с калликреин-кининовой системой (Б.И.Кузник и сотрудники, 1986-1996; З.С.Баркаган и соавторы, 1986-1988; В.П.Балуда и соавторы, 1995 и другие).

Активация плазменного прекалликреина может осуществляться при контакте с отрицательно заряженной поверхностью. Однако, эта реакция особенно интенсивно осуществляется при участии фактора XIIa. Последний, обладая протеолитической активностью, отщепляет от прекалликреина неактивный пептид, благодаря чему образуется калликреин, способный принимать непосредственное участие в свертывании крови и фибринолизе. Под влиянием калликреина происходит активация фактора XI и VII. Этим объясняется и подтверждается связь между внешним и внутренним механизмом образования протромбиназы. Активации прекалликреина также способствует плазмин. В свою очередь калликреин принимает участие в переводе плазминогена в плазмин, осуществляя связь между процессом свертывания крови и фибринолизом.

Под влиянием калликреина происходит переход кининогенов в кинины. Кининогены по своей природе неоднородны. Так, в плазме человека имеются кининогены с низкой (до 69000) и высокой (до 120000) молекулярной массой. Образование кинина из кининогена с низкой молекулярной массой происходит сравнительно медленно. Это соединение поэтому в процессе свертывания крови существенной роли не играет. Образование же под влиянием калликреина из кининогена с высокой молекулярной массой кинина наступает очень быстро. Активный высокомолекулярный кининоген (ВМК) имеет непосредственное отношение к процессу свертывания крови. Он переводит фактор XI в XIa. Кроме того, он совместно с калликреином стимулирует фибринолитическую активность крови, способствуя превращению плазминогена в плазмин.

Под влиянием фактора XIIa сравнительно небольшое количество прекалликреина и фактора XI переходит в активную форму. В присутствии же ВМК под влиянием калликреина значительно усиливается образование

замкнутый круг, в котором факторы свертывания крови и калликреин-кининовой системы активируют друг друга.

Калликреин и ВМК играют важную роль и в растворении фибринового сгустка. Эти соединения принимают участие в Хагеман-зависимом фибринолизе. Активированный фактор Хагемана (XIIa или XII) через калликреин и ВМК переводят плазминоген в плазмин. Хагеман-зависимый фибринолиз протекает наиболее быстро, он проявляет свое действие одновременно с запуском образования протромбиназы по внешнему и внутреннему пути и носит срочный характер. При различных патологических состояниях в первую очередь возникает депрессия Хагеман-зависимого фибринолиза и лишь в дальнейшем лизиса, связанного с действием протеинов С и S, а также ТАП. Основное назначение Хагеман-зависимого фибринолиза сводится к очищению циркуляторного русла от фибриновых сгустков, образовавшихся в результате внутрисосудистого свертывания крови.

Дефекты в калликреин-кининовой системе отражаются на состоянии свертывания крови и фибринолиза. При дефекте прекалликреина удлиняется время свертывания крови, снижается фибринолитическая активность, что является предрасполагающим фактором в возникновении тромбозов.

Взаимоотношение калликреин-кининовой системы с гемостазом возможно и иным путем. Брадикинины, являясь мощными вазодилататорами, повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуют сокращению гладкомышечных элементов, а также вызывают миграцию лейкоцитов в экстравазальные пространства. Под влиянием этих веществ, как и других вазоактивных препаратов, происходит отрыв от эндотелия осколков мембран, обладающих свойствами тканевого тромбопластина. В результате ускоряется свертываемость крови. Кроме того, брадикинин вызывает высвобождение из сосудистой стенки ТАП и активатора урокиназного типа, стимулирующих внешний механизм активации фибринолиза.

Итак, при появлении активного фактора XIIa наблюдается активация ВМК и прекалликреина, что ведет как к непосредственному, так и опосредованному через эндотелий сосудистой стенки усилению свертывания крови и фибринолиза.

3.3. Гемостаз, иммунная система и другие (неспецифические реакции).

За последние годы в литературе стали накапливаться факты, позволяющие считать, что гемостаз теснейшим образом связан с иммунной системой организма (Б.И.Кузник и сотрудники, 1980-1995).

реакции).

За последние годы в литературе стали накапливаться факты, позволяющие считать, что гемостаз теснейшим образом связан с иммунной системой организма (Б.И.Кузник и сотрудники, 1980-1995).

В своей монографии "Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма" (1989), Б.И.Кузник и соавторы настолько подробно охарактеризовали возможные пути взаимосвязи гемостаза и иммуногенеза, что мы сочли возможным представить здесь лишь отдельные узловые моменты этих реакций.

Известно, что в иммунном ответе принимают участие иммунокомпетентные клетки. К ним относят макрофаги, моноциты и лимфоциты, а также эндотелиоциты, являющиеся периферическими регуляторами как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза и фибринолиза. Роль всех этих элементов в реакциях гемостаза и фибринолиза описана нами ранее.

В настоящем разделе книги мы попытаемся лишь дополнить ранее известные факты сведениями о роли этих элементов гемостаза во взаимодействии их с системой иммуногенеза. Моноциты и макрофаги, как известно, содержат прокоагулянт, идентичный по свойству тканевому тромбопластину. Нестимулированные моноциты и макрофаги обладают сравнительно невысокой тромбопластической активностью. При стимуляции во время фагоцитоза, эндотоксином, иммунными комплексами, липосахаридами, С3а фрагментом комплемента, в присутствии Т-лимфоцитов и тромбоцитов резко возрастает в них продукция прокоагулянта.

Моноциты и макрофаги способны синтезировать витамин-К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, IX, X). Не случайно, при многих патологических реакциях, сопровождающихся интенсивным иммунным ответом (сепсис, эндотоксемия, инфекционные заболевания) эти клетки выступают на первый план как источник прокоагулянта со свойствами тромбопластина. Вследствие усиленной продукции витамин К-зависимых факторов возможно развитие ДВС-синдрома.

Эти же клетки имеют отношение и к регуляции фибринолиза. В них содержатся как активаторы плазминогена (АП), так и его ингибиторы. В частности, под влиянием антигенной стимуляции (введение липополисахаридов БЦЖ и других) происходит усиленный синтез и выброс в окружающую среду АП, что должно сопровождаться стимуляцией фибринолитической активности крови.

источниками естественных антикоагулянтов и АП.

Наконец, все белые кровяные тельца и эндотелиальные клетки, а также тромбоциты содержат фактор активирующий тромбоциты (ФАТ). Это соединение выделяется в процессе иммунного ответа и приводит к образованию агрегатов из тромбоцитов непосредственно в циркулирующем русле.

Особую роль играют в иммунном ответе клеточные медиаторы-цитокины. Среди них важное место занимают интерлейкины (ИЛ), представляющие собой малые белковые молекулы, способствующие кооперации иммунокомпетентных клеток. Некоторые из них чрезвычайно активны и по отношению отдельных факторов системы гемостаза. Так, ИЛ-1 (выделяется моноцитами, В-лимфоцитами, эндотелиальными, эпителиальными клетками и др.) приводит к увеличению концентрации воспалительных белков или реактантов острой фазы, имеющих отношение к фибринолизу: фибриногена, альфа-антитрипсина, альфа₂-макроглобулина, ряд веществ, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз — С-реактивный белок, церулоплазмин, С3-компонент комплемента. Он может непосредственно воздействовать на эндотелиальные клетки, макрофаги и моноциты, в результате чего они усиленно начинают синтезировать белковую компоненту тканевого тромбопластина — апопротейн III.

Под влиянием ИЛ-1 на эндотелиальных клетках падает концентрация тромбомодулина и уменьшается способность активировать протейн С, из них происходит высвобождение ингибиторов фибринолиза.

ИЛ-1 усиливает синтез эндотелиальными клетками ФАТ и простаглицина.

Образование ИЛ-1 и его выделение эндотелиальными клетками возрастает под влиянием тромбина.

ИЛ-2-5 также имеют отношение к различным реакциям, от которых может зависеть регуляция системы гемостаза, но они менее значительны чем у ИЛ-1.

Под влиянием ИЛ-6 в клетках печени усиливается продукция факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза и некоторых острофазных белков. Кроме того, ИЛ-6 способствует усилению синтеза тканевого прокоагулянта.

Макрофаги (стимулированные) секретируют еще одно соединение, имеющее отношение к гемостазу, это фактор некроза опухолей (ФНО). Функции этого вещества разнообразны: вызывает гибель раковых клеток, приводят к геморрагическому некрозу ткани и тромбозу приносящих кровеносных сосудов. Как и ИЛ-1, ФНО стимулирует образование прокоагулянта со свойствами тканевого тромбопластина, но тормозит активацию тромбомодуллином протейна С, чем уменьшает антикоагулянт-

на антигенов, способные к гемостазу, это фактор некроза опухолей (ФНО). Факторы этого вещества разнообразны: вызывает гибель раковых клеток, приводит к геморрагическому некрозу ткани и тромбозу приносящих кровеносных сосудов. Как и ИЛ-1, ФНО стимулирует образование прокоагулянта со свойствами тканевого тромбопластина, но тормозит активацию тромбомодулином протейна С, чем уменьшает антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови. ФНО усиливает образование макрофагами тромбоксана B_2 , а также способствует секреции митогенного фактора тромбоцитов. Разрушая раковые клетки ФНО способствует освобождению из них ракового коагулирующего фактора (тромбопластическая активность его во много раз выше чем в других тканях).

Система гемостаза находится в определенной зависимости от таких цитокинов, как интерфероны (ИФ). Различные ИФ оказывают неодинаковое влияние на продукцию тромбопластина стимулированными митогенами эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами. Так, альфа-интерферон усиливает синтез тромбопластина в эндотелиальных клетках, ингибирует в моноцитах и макрофагах. В отсутствие митогенов альфа-интерферон оказывает относительно слабое стимулирующее влияние на синтез тромбопластина эндотелиальными клетками.

Одной из форм проявления иммунного ответа является аллергическая реакция. На специфический антиген в организме образуются особые антитела (при анафилаксии), получившие название иммуноглобулины класса Е, которые имеют сродство к базофилам и тучным клеткам. Последние синтезируют гистамин, тромбоксан A_2 , ФАТ, серотонин, калликреин и др. При дегрануляции тучных клеток и базофилов они освобождаются в кровоток, разносятся по всему организму, приводя к развитию аллергических состояний, вплоть до анафилактического шока. Среди этих веществ особо важно выделить серотонин, тромбоксан A_2 и ФАТ, приводящие к агрегации тромбоцитов. А гистамин, расширяя сосуды, выделяет из них прокоагулянтный тканевый тромбопластин. Поэтому при анафилаксии могут образовываться микротромбы, вплоть до развития ДВС-синдрома.

Факторы иммунитета и гемостаза важны и в реакциях отторжения гетерогенного трансплантата. К пересаженным тканям устремляются лейкоциты, которые повреждают мембрану чужеродных клеток (перфорины). В результате разрушаются клетки донора и хозяина и появляются осколки клеточных мембран, обладающих активностью тромбопластина. Кроме того, наличие антител к пересаженным тканям ведет к активации системы

приводит к резкой активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, ускорению свертывания крови и фибринолиза. Такая же реакция наблюдается при удалении сумки Фабрициуса у цыплят. Инъскции тималина (комплекс полипептидов из вилочковой железы) тимэктомированным животным, как и бурсилина (комплекс полипептидов из сумки Фабрициуса) бурсэктомированным цыплятам восстанавливает не только нарушенный у них клеточный и гуморальный иммунитет, но и ликвидирует нарушения гемостаза.

Б.И.Кузник и соавторы (1981-1995) считают, что неактивные ферменты (проферменты), принимающие участие в свертывании крови и фибринолизе, для собственного организма являются иммунотолерантными. В процессе физиологической активации проферментов (частичный протеолиз или конформационные изменения) в его молекуле открывают ранее скрытые аутоантигенные детерминанты, являющиеся адекватными раздражителями иммунокомпетентных клеток. Любые причины, приводящие к появлению активных ферментов свертывания крови в циркуляции, неминуемо должны запускать иммунные механизмы, способствующие образованию аутоантител и, таким образом, препятствующие внутрисосудистому свертыванию крови. В дальнейшем, при появлении в организме активного фермента, реакция должна была бы протекать по типу вторичного иммунного ответа, что неминуемо должно приводить к нейтрализации ферментов по типу образования иммунных комплексов. Исходя из этого, авторы сделали вывод о возможности образования в организме нового класса естественных антикоагулянтов, являющихся антителами по отношению к активированным факторам свертывания крови. Они относятся к иммуноглобулинам класса С. Аутоантитела обнаружены практически ко всем активированным факторам свертывания крови, что сопровождается разнообразием форм приобретенных геморрагических заболеваний.

Таким образом, можно считать, что системы иммуногенеза и гемостаза работают вместе, направляя свои действия с одной стороны на борьбу за чистоту генетического кода и предупреждение различных заболеваний, а с другой — на сохранение крови в жидком состоянии в циркуляции и остановке кровотечения в случае повреждения сосудов.

3.4. Гемостаз и антиоксидантная система.

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось представление об этиопатогенетической связи многих заболеваний с интенсификацией в организме процессов свободнорадикального окисления липидов (СРО) и нарушением антиокси-

формации и остановке кровотечения в случае повреждения сосудов.

3.4. Гемостаз и антиоксидантная система.

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось представление об этиопатогенетической роли многих заболеваний с интенсификацией в организме процессов перекиснорадикального окисления липидов (СРО) и нарушением антиоксидантного гомеостаза (О.Н.Воскресенский и соавторы, 1975-1980; В.З.Ланкин и соавторы, 1975-1980; Е.Б.Бурлакова и соавторы, 1980-1989 и др.).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) с небольшой скоростью постоянно происходит в любой клетке, различных мембранных структурах. В определенных пределах оно является физиологическим и имеет большое биологическое значение для существования живых существ. ПОЛ оказывает важную роль синтеза биоактивных метаболитов, в том числе и играет важную роль в процессах сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Работами А.А.Андреева и С.А.Кубатиева, В.П.Мищенко и соавторами (1978-1995), О.Н.Воскресенского и соавторов и другими (1975-1990) показано, что СРО липидов мембран может принимать участие в следующих реакциях системы гемостаза: активации синтеза индукторов агрегации — эндоперекисей, простагландинов и тромбоксанов, ингибированием образования простациклина и активации процесса свертывания крови. Эндоперекиси являются необходимыми промежуточными продуктами для синтеза гормонов, простагландинов, выступают в роли неспецифических регуляторов обмена. Например в фаго- и пиноцитозе. Наиболее интенсивно ПОЛ происходит в фосфолипидах клеточных мембран, они обладают повышенной тромбопластической активностью.

ПОЛ ингибирует физиологическая антиоксидантная система (ФАС). Отдельные компоненты имеют прямое отношение к системе гемостаза. Например перулоплазмин и СОД изменяют гемостаз и фибринолиз (ингибируют свертывание крови и активируют фибринолиз). Токоферол обладает выраженным антитромбиновым действием. Такими же свойствами обладают флавоноиды.

Ингибируют многие реакции гемостаза и синтетические антиоксиданты (АО): ионол, В.П.Мищенко и соавторы, 1981-1991; АО ОП-1 (А.Н.Клейманов и соавторы, 1983). Аскорбиновая кислота, являясь природным АО, увеличивает образование простациклина. По мнению С.В.Белоусова (1983) механизм антиагрегационного действия ее заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, цАМФ и аденилатциклазы.

приводит к резкой активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, ускорению свертывания крови и фибринолиза. Такая же реакция наблюдается при удалении сумки Фабрициуса у цыплят. Инъекции тималина (комплекс полипептидов из вилочковой железы) тимэктомизированным животным, как и бурсилина (комплекс полипептидов из сумки Фабрициуса) бурсэктомизированным цыплятам восстанавливает не только нарушенный у них клеточный и гуморальный иммунитет, но и ликвидирует нарушения гемостаза.

Б.И.Кузник и соавторы (1981-1995) считают, что неактивные ферменты (проферменты), принимающие участие в свертывании крови и фибринолизе, для собственного организма являются иммунотолерантными. В процессе физиологической активации проферментов (частичный протеолиз или конформационные изменения) в его молекуле открывают ранее скрытые аутоантигенные детерминанты, являющиеся адекватными раздражителями иммунокомпетентных клеток. Любые причины, приводящие к появлению активных ферментов свертывания крови в циркуляции, неминуемо должны запускать иммунные механизмы, способствующие образованию аутоантител и, таким образом, препятствующие внутрисосудистому свертыванию крови. В дальнейшем, при появлении в организме активного фермента, реакция должна была бы протекать по типу вторичного иммунного ответа, что неминуемо должно приводить к нейтрализации ферментов по типу образования иммунных комплексов. Исходя из этого, авторы сделали вывод о возможности образования в организме нового класса естественных антикоагулянтов, являющихся антителами по отношению к активированным факторам свертывания крови. Они относятся к иммуноглобулинам класса С. Аутоантитела обнаружены практически ко всем активированным факторам свертывания крови, что сопровождается разнообразием форм приобретенных геморрагических заболеваний.

Таким образом, можно считать, что системы иммуногенеза и гемостаза работают вместе, направляя свои действия с одной стороны на борьбу за чистоту генетического кода и предупреждение различных заболеваний, а с другой — на сохранение крови в жидком состоянии в циркуляции и остановке кровотечения в случае повреждения сосудов.

3.4. Гемостаз и антиоксидантная система.

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось представление об этиопатогенетической связи многих заболеваний с интенсификацией в организме процессов свободнорадикального окисления липидов (СРО) и нарушением антиокси-

циркуляции и остановке кровотечения в случае повреждения сосудов.

3.4. Гемостаз и антиоксидантная система.

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось представление об этиопатогенетической связи многих заболеваний с интенсификацией в организме процессов свободнорадикального окисления липидов (СРО) и нарушением антиоксидантного гомеостаза (О.Н.Воскресенский и соавторы, 1975-1980; В.З.Ланкин и соавторы, 1975-1980; Е.Б.Бурлакова и соавторы, 1980-1989 и др.).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) с небольшой скоростью постоянно происходит в любой клетке, различных мембранных структурах. В определенных пределах оно является физиологическим и имеет большое биологическое значение для существования живых существ. ПОЛ выполняет важную роль синтеза биоактивных метаболитов, в том числе и играющих важную роль в процессах сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Работами А.А.Андреева и С.А.Кубатиева, В.П.Мищенко и сотрудниками (1978-1995), О.Н.Воскресенского и соавторов и другими (1975-1990) показано, что СРО липидов мембран может принимать участие в следующих реакциях системы гемостаза: активации синтеза индукторов агрегации — эндоперекисей, простагландинов и тромбоксанов, ингибировании образования простациклина и активации процесса свертывания крови. Перекиси являются необходимыми промежуточными продуктами для биосинтеза гормонов, простагландинов, выступают в роли неспецифических катализаторов обмена. Например в фаго- и пиноцитозе. Наиболее интенсивно ПОЛ происходит в фосфолипидах клеточных мембран, они обладают выраженной тромбопластической активностью.

ПОЛ ингибирует физиологическая антиоксидантная система (ФАС). Ее отдельные компоненты имеют прямое отношение к системе гемостаза. Так, перулоплазмин и СОД изменяют гемостаз и фибринолиз (ингибируют свертывание крови и активируют фибринолиз). Токоферол обладает выраженным антитромбинным действием. Такими же свойствами обладают флавоноиды.

Ингибируют многие реакции гемостаза и синтетические антиоксиданты (АО): ионол, В.П.Мищенко и соавторы, 1981-1991; АО ОП-1 (А.Н.Клейманов и соавторы, 1983). Аскорбиновая кислота, являясь природным АО, увеличивает образование простациклина. По мнению Ю.Г.Велюсова (1983) механизм антиагрегационного действия ее заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, цАМФ и аденилатциклазы.

сосудистой стенки. Высокий уровень ПОЛ у кроликов и людей сопровождается выраженной активностью по отношению к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Следует, правда, подчеркнуть, что влияние уровня ПОЛ и ФАС на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, фибринолитическую активность крови, неспецифическую резистентность организма и состояние иммунитета у различных видов животных и людей в физиологических условиях имеет свои особенности, что выражается в количестве, силе и направленности корреляционных связей между ними.

Выявленные закономерности взаимоотношения изучаемых систем, а также наличие между ними сильных парных и множественных корреляционных связей, позволили Г.А.Лобань-Черезде (1992) предложить следующую гипотетическую схему влияний ПОЛ и активности ФАС на состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и неспецифической резистентности организма в физиологических условиях, представленную на рис. 6.

Естественно, что данная схема не может охватить все детали взаимоотношений между этими системами в условиях физиологической нормы. В ней, в частности, не нашли взаимосвязи тонкие элементы кальций зависимого дыхательного взрыва нейтрофилов и стимуляция через аденилатциклазную систему некоторых компонентов ФАС (ферменты глутатионовой защиты) (О.И.Цебржинский, 1992). Через эти же элементы имеет место активация системы гемостаза.

В ней не показаны известные факты о том, что нейтрофилы, содержащие прокоагулянты, протеолитические ферменты, активируются XII фактором, продуцируют фактор активации тромбоцитов и это все зависит от уровня АДФ и тромбоксана A_2 , продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, от которого зависит и антиоксидантный статус организма.

Многие экспериментальные и клинические данные последних лет показывают важную роль взаимоотношения этих систем в генезе ряда патологических реакций. Так, например, причиной воспаления может быть усиление свертывания крови и появление тромба. На стадии альтерации при воспалении происходит дегрануляция тучных клеток, продуцирующих в среду гепарин, что является одним из факторов увеличения проницаемости сосудов и развития отека. На стадии же экссудации очаг воспаления инфильтрируется лейкоцитами, формируется барьер, в том числе с участием локальной гиперкоагуляции в виде пленки фибрина. Острый воспалительный процесс сопровождается усилением пероксидации в очаге

в результате происходит дегрануляция тучных клеток, продуцирующих в среду гистамина, что является одним из факторов увеличения проницаемости сосудов и развития отека. На стадии же экссудации очаг воспаления инфильтрируется лейкоцитами, формируется барьер, в том числе с участием локальной гиперкоагуляции в виде пленки фибрина. Острый воспалительный процесс сопровождается усилением перекисидации в очаге воспаления. Например, при остром герпетическом стоматите у детей ротовая жидкость обладает ярко выраженными прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами. Одновременно в ротовой жидкости таких больных резко возрастает содержание вторичного продукта перекисидации малонового диальдегида (МДА), образование которого в свою очередь как и тромбосана А₂ и простаглицлина берет начало от арахидонового каскада (С.Ч.Новикова, О.И.Цебржинский, 1996).



В печени животных (крыс), подвергнутых острому стрессу и интоксикацией четыреххлористым углеродом возрастают гемокоагулирующие и перекисные процессы и ослабляется антиоксидантная защита (И.Н.Звягольская и другие, 1998). В условиях острого эмоционального стресса (у крыс) на начальных этапах повышалась антиагрегационная активность сосудистой стенки, что соответствовало активации физиологической антиоксидантной системы (Г.А.Лобань-Черета, 1992).

Активация СРО липидов, вызванная содержанием животных на безантиоксидантном рационе, оказала выраженное влияние на гемокоагуляцию у кроликов. Выявленное у этих животных снижение числа лейкоцитов и увеличение относительного и абсолютного количества моноцитов в периферической крови, является, очевидно, компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение коагуляционного потенциала крови, так как известно, что снизить его можно путем удаления из пула крови циркулирующих полиморфноядерных лейкоцитов (Bohn et.al., 1976), а с функцией моноцитов тесно связана элиминация фибрина, факторов свертывания крови и макромолекулярных липидов (Nakano et.al., 1978). Фагоцитарная активность лейкоцитов у кроликов, находящихся на безантиоксидантном рационе, оказалась достоверно ниже, чем в контроле (Г.А.Лобань-Черета, 1992). Снижение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов является неблагоприятным фоном, так как с одной стороны, скорость лизиса сгустка фибрина в значительной степени определяется интенсивностью его фагоцитоза (Д.Ц.Будажапова, 1981), а с другой — фагоцитоз служит пусковым механизмом в сложных иммунобиологических реакциях организма (А.Н.Майский и соавторы, 1983). У этих животных сохраняется множественная корреляционная связь между показателями, отражающими уровень СРО, активностью ФАС и показателями гемостаза (Г.А.Лобань-Черета, 1992).

У людей, занимающихся оздоровительным бегом наблюдается снижение уровня ПОЛ, повышение активности ФАС, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, увеличение антиагрегационной активности сосудистой стенки, снижение коагуляционного и повышение фибринолитического потенциала крови. У них же наблюдали активацию иммунитета, что выражалось в возрастании относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов, увеличении содержания иммуноглобулина А (В.П.Мищенко и сотрудники, 1985-1992). Полученные данные, вероятно, объясняются тем, что у лиц, занимающихся оздоровительным бегом, и достигшим состояния тренированности, увеличивается экономность функциональных стресс-

сосудистой стенки, снижение коагуляционного и повышение фибринолитического потенциала крови. У них же наблюдали активацию иммунитета, что выражалось в возрастании относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов, увеличении содержания иммуноглобулина А (В.П.Мищенко и соавторы, 1985-1992). Полученные данные, вероятно, объясняются тем, что у лиц, занимающихся оздоровительным бегом, и достигшим состояния тренированности, увеличивается экономность функциональных стресс-реализующих систем наряду с повышением функциональной мощности модуляторных стресс-лимитирующих систем, одной из которых является ФАС (Ф.З.Меерсон и соавторы, 1988).

Через 5 лет после аварии на ЧАЭС у части ликвидаторов отмечали снижение уровня пероксидации в крови за счет торможения оксидативной активности нейтрофилов и развитие гипокоагуляционных сдвигов, у части ликвидаторов по сравнению со здоровыми людьми не подвергавшихся облучению выявлено усиление пероксидации и развитие гиперкоагуляции (В.П.Мищенко и соавторы, 1993).

В качестве заключения рассмотрим некоторые возможные механизмы взаимоотношения защитных систем крови: антиоксидантной и гемостаза. Воздействие активных форм кислорода способствует конформационным перестройкам и отщеплению в мембранах фрагментов, которые усиливают образование тромбина. Тромбин стимулирует процесс агрегации тромбоцитов и свертывание крови. Агрегация тромбоцитов связана с кальцием, который вызывает и стимуляцию дыхательного взрыва нейтрофилов. С другой стороны аденилатциклазная система во многом является антагонистом кальциевой. Некоторые компоненты ФАС стимулируются через аденилатциклазную систему (О.И.Цебржинский, 1992). Токоферол, угнетая освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов тромбоцитарной мембраны, уменьшая вязкость ее ингибирует агрегацию тромбоцитов. Представляется существенным и ингибирование АО циклооксигеназного пути (т.е. продукции простагландинов и тромбоксанов) и инактивация активных форм кислорода, что препятствует ПОЛ и тормозит агрегацию тромбоцитов.

ДВС-синдром может вызывать нарушение микроциркуляции, проявляющаяся в виде кровотечений, дистрофий, некрозов, множественных инфарктов. Нарушение микроциркуляции ведет к гипоксии участка ткани, что приводит к усилению ПОЛ и апоптозам (Г.П.Жижина и соавторы, 1994).

Таким образом, гемостаз связан не только с иммунным статусом, но и антиоксидантным и жизненным циклом клеток (В.П.Мищенко, 1987).

Функциональное взаимодействие системы гемостаза с системами комплемента, калликреин-кининовой системой, иммунитетом и ФАС свидетельствуют о том, что, очевидно, все их можно объединить в единую структурно и функционально, защитную систему организма. Общий механизм их включения (повреждение мембраны эндотелия, коллаген, иммунные комплексы, токсины и др.) и взаимодействие в процессе функционирования обеспечивает защиту организма от кровопотери из поврежденного сосуда, от инфекции, сохраняет кровь в жидком состоянии в сосудистом русле, гемореологию, гемодинамику и проницаемость сосудов. Активация одного из ее звеньев при повышении активности другого, представляет собой проявление механизма обратной связи в физиологических условиях.

Глава 4.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

4.1. Возрастные изменения системы гемостаза.

Существует ряд особенностей, отличающих систему гемостаза у новорожденных и у детей первого года жизни от таковой у взрослых. Они подробно изложены в известных трудах А.А.Маркосяна (1960, 1966, 1968), Б.Я.Резника и соавторов (1989), З.С.Баркагана (1986) и других.

В первые дни определяющее влияние на систему гемостаза имеют внутриутробные условия развития плода и характер родов. В дальнейшем по мере созревания ферментативных систем и совершенствования нейрогуморальных механизмов обеспечивается удовлетворительное равновесие сложной биологической системы гемостаза.

В раннем постнатальном периоде имеется физиологическое снижение как уровня факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, XI и XII) так и физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и др.), а также основных композитов фибринолиза и калликреин-кининовой системы (плазминогена, прекалликреина, ВМК). В связи с этим представления о "несбалансированности" системы гемостаза у новорожденных оказались необоснованными (З.С.Баркаган, 1988). Эта система уравновешена, но на более низком функциональном уровне, чем у детей старшего возраста и взрослых. Так, например, отмечается примерно одинаковое снижение (до 40-60%) как витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, так и антитромбина III, протеина С, плазминогена и ряда других компонентов

плазминогена, прекалликреина, ВМК). В связи с этим представления о "несбалансированности" системы гемостаза у новорожденных оказались обоснованными (З.С.Баркаган, 1988). Эта система уравновешена, но на более низком функциональном уровне, чем у детей старшего возраста и взрослых. Так, например, отмечается примерно одинаковое снижение (до 40-60%) как витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, так и аптитромбина III, протеина С, плазминогена и ряда других компонентов (Peters M. et.al., 1984; Polack B/ et.al., 1984).

З.С.Баркаган (1988) считает, что этот более низкий уровень активности системы гемостаза является в определенной степени физиологической мерой защиты от неизбежной активации указанной системы в родах и в раннем послеродовом периоде вследствие травматизации, гемолиза, воздействия "бактериального пресса" и других факторов.

По данным Л.З.Баркагана (1984), А.В.Чупрова (1985) на состояние системы гемостаза новорожденных значительно влияют сроки перевязывания пуповины и первого прикладывания ребенка к груди. В частности, ранняя перевязка пуповины до перекачивания крови из плацентарных сосудов в кровотока ребенка (т.е., до так называемой плацентарной трансфузии) приводит к значительно большему снижению уровня К-витаминзависимых факторов к 3-4 дню жизни, чем при перевязке сосудов после плацентарной трансфузии, являющейся 3-5 минут после рождения. Точно так же раннее прикладывание ребенка к груди (в первые два часа после рождения) значительно уменьшает послеродовую депрессию компонентов свертывающей системы крови.

А.В.Чупрова (1985) выделяет 4 уровня состояния системы гемостаза в раннем постнатальном периоде: физиологический — свойственный здоровым доношенным новорожденным, при нем суммарное содержание факторов коагулянтов находится в пределах 30-55% по отношению к норме для детей более старших возрастных групп; пограничный — уровень тех же компонентов составляет от 10 до 30%, выявлен у детей групп риска; физиологически низкий — уровень факторов ниже 10%, приводящий к развитию геморрагической болезни новорожденных и патологически высокий — выше 60%, увеличивающий риск развития тромбозов и ДВС-синдрома. Кстати, при патологоанатомическом обследовании в умерших новорожденных тромботические осложнения регистрируются чаще (около 4,5% вскрытий), чем геморрагические (около 3%), хотя первые значительно менее манифестированы (Wigger H. et.al., 1970).

Недоношенность приводит к более выраженному снижению уровня

У недоношенных новорожденных отмечается еще большая, чем у доношенных депрессия физиологических антикоагулянтов — антитромбина III и протеина С. У таких детей в большей степени снижены и компоненты (фибринолитической системы, а также фактор XII, прекалликреин и ВМК. Все эти сдвиги в совокупности обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительно большую частоту как кровоточивости, так и внутрисосудистого свертывания крови.

В целом, следует отметить, что в постнатальном периоде создаются резервные возможности, что обеспечивает более высокую биологическую надежность системы гемостаза.

В период жизни от 1 до 12 лет число тромбоцитов, соотношение про- и антикоагулянтов, несмотря на значительные индивидуальные различия, по своим значениям еще не достигают норм, установленных для взрослых. Наибольший разброс индивидуальных данных или наибольшие пределы колебаний их величины наблюдаются в препубертатный и пубертатный периоды, что, очевидно связано с неустойчивым гормональным фоном в этот период жизни (А.А.Маркосян, 1968). Однако общая коагуляционная способность крови не отличается от способности крови к свертыванию у лиц зрелого возраста. В среднем достигает она таких возможностей к 16-17 годам, но надо заметить, что уже на втором году жизни обеспечивается нормальное время свертывания крови.

Система гемостаза функционирует надежно и в зрелом, и пожилом возрасте. Однако, у лиц пожилого и старческого возраста в деятельности системы гемостаза наступают заметные сдвиги и по данным А.А.Маркосяна (1968) они могут характеризоваться как начало нарушения надежности данной физиологической системы. Так, например, концентрация фибриногена, начиная с 50-60 лет увеличивается более чем в 1,5 раза, значительно повышается концентрация фактора VIII, а антитромбина III-снижается. Агрегационная активность тромбоцитов повышается (В.Б.Лишневецкая, 1998). Фибринолитическая активность крови в этом возрасте нередко увеличивается, что рассматривается как компенсаторная реакция на повышение коагуляционного потенциала крови. Однако, надо обратить внимание на то обстоятельство, что она может снижаться после тяжелой физической и умственной работы.

В.А.Германов (1971), Л.А.Чакина и соавторы (1972) обследуя лиц в возрасте 70-108 лет пришли к заключению, что в коагулограмме лиц пожилого и старческого возраста имеются две основные особенности —

предполагается, что рассматривается как компенсаторная реакция на повышение коагуляционного потенциала крови. Однако, надо обратить внимание на то обстоятельство, что она может снижаться после тяжелой физической и умственной работы.

В.А.Германов (1971), Л.А.Чакина и соавторы (1972) обследуя лиц в возрасте 70-108 лет пришли к заключению, что в коагулограмме лиц пожилого и старческого возраста имеются две основные особенности — повышение тромбопластинообразования и снижение фибринолитической активности крови. Эти сдвиги считают возрастными, а не патологическими. В.П.Балуда и соавторы (1992-1995) подчеркивают, что риск возникновения тромбозов у лиц старших возрастных групп особенно велик в связи с тем, что у них снижена антитромбогенная активность стенки сосудов (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая).

И.К.Коршунова (1991) считает, что нарушения гемомикроциркуляции, истощение антитромбогенной способности стенки сосудов, изменение функциональных свойств тромбоцитов, ингибиторного потенциала системы гемостаза, развивающиеся по мере старения, создают предпосылки для возникновения тромбогенных, геморрагических и тромбогеморрагических осложнений.

Следовательно, при высокой адаптационной способности системы гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста в функционировании этой системы наступают заметные сдвиги. Вследствие повышения коагуляционного потенциала крови, структурных и функциональных изменений стенки сосудов, снижения ее антитромбогенной активности и гемодинамических расстройств, в частности, в сосудах микроциркуляции, способность крови к образованию фибрина, микротромбов и тромбоза повышается. Из-за непрерывного образования микросгустков или микротромбов в сосудах микроциркуляции и снижения фибрино-тромболиза может нарушаться метаболизм, нормальное диффундирование кислорода через капиллярную стенку, что может вести к старческой гипоксии, которая в свою очередь способствует тромбообразованию.

Таким образом, при исследовании функционального состояния системы гемостаза здоровых людей и при различных заболеваниях, с целью получения более корректных данных и заключения по функциональному состоянию системы гемостаза у конкретного пациента врач в повседневной работе должен учитывать онтогенез системы гемостаза.

Постоянные изменения функционального состояния системы гемостаза

4.2. Система гемостаза у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями личности.

Необходимость постоянной адаптации человека к меняющимся условиям внешней среды, ускоряющемуся темпу жизни, повышению частоты межличностных отношений с частыми конфликтами заставляет человека интенсифицировать и качественно изменять свою психологическую активность. Однако, в этих условиях устойчивость человека к эмоциогенным факторам зависит от структурных характеристик личности, ее психофизиологических детерминант. Адаптивная приспособительная деятельность обеспечивается определенными свойствами темперамента. Такой биологически значимой переменной темперамента является соотношение эмоциональности и экстра-интроверсии. В основе этих переменных темперамента лежат такое свойство нервной системы, как динамичность (процессов возбуждения и торможения). Благодаря взаимовлиянию свойств темперамента достигается успешное приспособление людей к определенному диапазону требований объективной реальности и, следовательно, гармонизации индивидуальности.

Это приспособление, очевидно, отражается и на состоянии системы гемостаза, определяет ее индивидуальные особенности в зависимости от типологических свойств личности. Учет этих особенностей должен помочь в выявлении группы людей повышенного риска к тромбозам, тромбозам, со всеми вытекающими отсюда последствиями.

В нашей лаборатории (В.П.Мищенко и соавторы, 1987-1993; З.К.Моргун, 1993) на основании опросника Г.Айзенка (1988) проведены наблюдения на 253 здоровых людях, которые были выделены в следующие группы по сочетанию у одного индивида выраженности экстра- или интроверсии и нейротизма: эмоционально-неустойчивые интроверты; эмоционально-устойчивые экстраверты. У всех обследованных определяли показатели как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза.

У эмоционально-неустойчивых экстравертов мы наблюдали увеличение агрегационной активности тромбоцитов, что несомненно может приводить к нарушению реологичности свойств крови и микроциркуляции у этих людей в соответствующих условиях. Эмоционально-устойчивые и эмоционально-неустойчивые лица, отличались тем, что у вторых наблюдалось увеличение коагуляционной активности крови и фибринолиза на фоне снижения уровня антитромбина III. Эти изменения более выражены у интровертированных эмоционально-неустойчивых людей. Особо выделены люди, относящиеся к эмоционально-неустойчивым экстравертам — у них

и нарушении биологичности свойств крови и микроциркуляции у этих людей в соответствующих условиях. Эмоционально-устойчивые и эмоционально-неустойчивые лица, отличались тем, что у вторых наблюдалось увеличение коагуляционной активности крови и фибринолиза на фоне снижения уровня антитромбина III. Эти изменения более выражены у интровертированных эмоционально-неустойчивых людей. Особо выделены люди, относящиеся к эмоционально-неустойчивым экстравертам — у них на фоне сниженного коагуляционного потенциала наблюдали высокую фибринолитическую активность крови. А у эмоционально-устойчивых экстравертов при таком же коагуляционном фоне регистрировали снижение фибринолитической активности и тромбина III.

У людей с разными проявлениями динамичности нервной системы выраженных индивидуальных различий в показателях свертывания крови и фибринолиза мы не обнаружили. Однако, у людей с уравновешенностью нервных процессов коагуляционный потенциал снижен, а активность тромбина III повышена, т.е. в крови у этих людей больше имеется соединений, замедляющих процесс свертывания крови по сравнению с возбудимыми людьми. У гиперовзбудимых людей (группа с "плоским типом" электроэнцефалограммы, ЭЭГ) на фоне гипокоагуляции наблюдали повышенную концентрацию фибриногена и активность фибринолиза, но ниже уровень антитромбина III.

Имеется у людей и индивидуальные особенности выделения факторов гемокоагуляции из сосудистой стенки. В специальных исследованиях нами обнаружено, что у эмоционально-неустойчивых людей больше освобождается в кровоток веществ, снижающих ее коагуляционные свойства и повышающих фибринолиз. Это в наибольшей степени выражено у экстравертированных эмоционально-неустойчивых. У эмоционально-устойчивых людей реакция сосудистой стенки зависит от степени экстра-интроверсии личности. Так, у интровертированных эмоционально-устойчивых людей сосудистая стенка в ответ на венозную окклюзию выделяет в кровоток вещества антикоагулянтной природы, но не антитромбин III (он у них и так на более высоком уровне, чем у других групп людей), а другие антикоагулянты и вещества, усиливающие фибринолиз. У экстравертированных эмоционально-устойчивых людей сосудистая стенка не выделяет антитромбина III, а вещества, способствующие свертыванию крови (тромбопластин) и фибринолизу.

Индивидуальные особенности реагирования сосудистой стенки у людей с уравновешенностью нервной системы больше сходны с реакцией

других антикоагулянтов.

Таким образом, степень гемокоагуляции у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями личности зависит от способности сосудистой стенки выделять в кровоток вещества с преимущественными про-, антикоагулянтными или фибринолитическими свойствами.

Хотя все эти колебания системы гемостаза у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями не выходили за пределы физиологических, тем не менее, мы считаем, что они могут накладывать определенный отпечаток на функционирование этой системы в условиях напряжения и, тем более, патологии.

4.3. Биологические ритмы системы гемостаза.

Система гемостаза, ее составляющие компоненты имеют свой биологический ритм функционирования — суточный, многодневный, сезонный, в зависимости от солнечной активности. Суточный биоритм гемостаза детально проанализирован и обобщен в книге З.П.Балуды и соавторов (1978). Он также нашел отражение в работах С.А.Георгиевой (1964), Р.М.Заславской и соавторов (1973), А.Ш.Бышевского и соавторов (1986), Б.И.Кузника и соавторов (1981-1991), Т.М.Байчука (1998) и др.

Анализ литературы показывает, что имеются суточные колебания содержания тромбоцитов в крови. У человека в вечерние и ночные часы количество тромбоцитов уменьшается, достигая минимума в 2-4 часа ночи, затем постепенно увеличивается в утренние часы и днем.

Рост числа тромбоцитов в утренние и особенно дневные часы сопровождается снижением их адгезивных свойств, которые наиболее высоки в ночное время.

Свертываемость крови и ее фибринолитическая активность выше в дневные часы. Так, максимальная концентрация фибриногена наблюдается в 17 часов, а минимальная в 2 часа ночи. Тромбиновое время максимально укорочено в 22 часа, протромбиновое в 12 и 17 часов. Обнаружена однозначная направленность изменения концентрации V и VII факторов свертывания крови в течение суток, с уменьшением их содержания в пред- и послеполуденные часы и максимальным увеличением в 2 часа ночи.

Суточный ритм гемокоагуляции зависит от возраста обследуемых. Так, у лиц молодого возраста тенденция к гиперкоагуляции наблюдается в дневные часы (укорочение времени рекальцификации, тромбинового времени). Фибринолитическая активность, наоборот, подавляется в послеполуденное время и выравнивается к ночи. У здоровых лиц среднего

свертывания крови в течение суток, с уменьшением их содержания в пред- и послеполуденные часы и максимальным увеличением в 2 часа ночи.

Суточный ритм гемокоагуляции зависит от возраста обследуемых. Так, у лиц молодого возраста тенденция к гиперкоагуляции наблюдается в дневные часы (укорочение времени рекальцификации, тромбинового времени). Фибринолитическая активность, наоборот, подавляется в послеполуденное время и выравнивается к ночи. У здоровых лиц среднего и пожилого возраста по сравнению с молодыми обнаружена большая направленность к гиперкоагуляционному сдвигу в вечерние часы и меньшая — в полуденное и послеполуденное время. В ночные часы все показатели соответствовали данным, определяемым в 7 часов утра. Фибринолитическая активность крови здоровых людей пожилого в отличие от лиц молодого возраста в различные часы суток достоверно не изменяется. У больных инфарктом миокарда (обследованы в острый, подострый и период рубцевания) извращена закономерность суточных колебаний показателей системы гемостаза; свойственная здоровым людям одинакового возраста (Н.М. Сазонова, 1972). Если у здоровых в 2 часа ночи и в 7 часов утра наблюдается гипокоагуляционный сдвиг, то у больных инфарктом миокарда обнаружен четкий гиперкоагуляционный сдвиг в вечерние и ночные часы и значительное торможение фибринолиза.

На основании проделанных исследований автор делает практически важный вывод о том, что для предотвращения угрозы повторных тромбозов у больных инфарктом миокарда необходимо пересмотреть систему антикоагулянтной терапии с целью усиления ее в вечернее и ночное время.

В пожилом и старческом возрасте суточные колебания системы гемостаза менее заметны.

Таким образом, в течение суток функциональное состояние системы гемостаза здоровых людей изменяется, что свидетельствует о наличии суточного (циркадного) биологического ритма функционирования этой системы. Однако, эти изменения в связи с надежностью функционирования системы гемостаза (фактор избыточности компонентов гемостаза, их дублирования в разных морфоструктурах, взаимосвязь с другими компонентами крови), не нарушают гемостатический гомеостаз и образование гемостатического тромба в поврежденном сосуде в различные часы суточного ритма. При некоторых видах патологии (например, инфаркт миокарда, атеросклероз, гипертония) при которых внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, свертывание крови и снижение ее фибринолитической

суток, нет ясности в понимании механизма изменения этого состояния. Нет четкости в реакциях антикоагулянтного звена, адгезии и агрегации тромбоцитов, антитромбогенной активности стенки сосудов, фибринолиза у здоровых и при различных заболеваниях на протяжении суточного цикла. Сохранилось ли в этом случае взаимоотношение системы гемостаза с калликреин-кининовой, комплиментом, иммунной, антиоксидантной. Какова чувствительность системы гемостаза к экзогенным антиагрегантам, антикоагулянтам и активаторам и ингибиторам фибринолиза, антиоксидантам (хронофармакология гемостаза)? Решение этих вопросов сложно в связи с тем, что по сути дела никто реально не определяет суточный цикл системы гемостаза у каждого конкретного пациента при том или ином его состоянии. Однако правильный подход к этой проблеме (с учетом вышесказанного) позволит ближе (адекватней) подойти не только к пониманию механизма участия системы гемостаза в сохранении гемостаза при воздействии на организм различных раздражителей, но и наметить пути более эффективной (адекватной) профилактики и лечения больных методами, воздействующими на функциональное состояние системы гемостаза. Чего греха таить, сегодня врач ничего этого практически не учитывает и осуществляет нередко коррекцию системы гемостаза "вслепую".

Кроме циркадных ритмов в функционировании системы гемостаза просматриваются и многодневные. При исследовании функционального состояния системы гемостаза практически здоровых людей в различные дни месяца и последующим выведением средней величины наблюдаются значительные отклонения отдельных показателей этой системы от средней величины (В.П.Балуда и соавторы, 1978, 1995). Так, если средние показатели принимать за 100%, то время свертывания крови колеблется в пределах $\pm 16,5\%$, фибринолитическая активность — 3-80%, Агрегация тромбоцитов в различные дни месяца колеблется от резко выраженной (что связывают с циркуляцией в сосудистом русле чувствительных к адреналину тромбоцитов), до полного его отсутствия (резистентные к индукторам агрегации тромбоциты). Изменения агрегации не зависели от количества тромбоцитов, содержания гемоглобина, концентрации холестерина, приема пищи (J. O'Brien, 1964). По данным В.П.Балуды и соавторов (1978, 1995) также выявлены значительные индивидуальные колебания в степени агрегации тромбоцитов в различные дни месяца.

Эти колебания, по мнению авторов, могут зависеть от изменения чувствительности рецепторов тромбоцитов к определенным индукторам агрегации, содержания цАМФ и активности аденилатциклазы тромбоцитов.

гемоглобин, концентрации холестерина, приема пищи (J. O'Brien, 1964). По данным В.П.Балуды и соавторов (1978, 1995) также выявлены значительные индивидуальные колебания в степени агрегации тромбоцитов в различные дни месяца.

Эти колебания, по мнению авторов, могут зависеть от изменения чувствительности рецепторов тромбоцитов к определенным индукторам агрегации, содержания цАМФ и активности аденилатциклазы тромбоцитов, состояния антиагрегационной активности сосудистой стенки, содержания простациклина в крови в различные периоды многодневного биологического ритма системы гемостаза, что обуславливает изменения этих показателей, а также свертываемости крови и фибринолиза.

На многие вопросы, связанные с многодневными биоритмами системы гемостаза мы не можем получить сегодня более или менее правильные ответы. И в самом деле, какое значение имеют биологические ритмы в сохранении гемостатического гомеостаза у здорового человека, при патологии, при возникновении сосудистых катастроф (тромбоз, инфаркт, инсульт)? По этому поводу имеются единичные исследования. Так, В.П.Балуда и соавторы (1978, 1995) провели сравнительное изучение степени агрегации тромбоцитов здоровых людей в положительную и отрицательную фазу физического цикла (известная гипотеза, согласно которой жизнь человека с момента рождения протекает в соответствии с тремя отдельными циклами: физическим, эмоциональным и интеллектуальным и имеющими положительную и отрицательную половину фазы). Исследования показали, что в отрицательную фазу физического цикла количество тромбоцитов в среднем на 12% выше, чем в положительную фазу; максимальная агрегация тромбоцитов в отрицательную фазу наблюдалась через 1 минуту после добавления к богатой тромбоцитами плазме индуктора агрегации, а в положительную фазу — на 6-ой минуте. Таким образом, у здоровых людей в отрицательную фазу физического цикла агрегация тромбоцитов наступает раньше и степень ее более выражена, чем в положительную. В отрицательную фазу фибринолитическая активность крови и активность активаторов плазминогена выше, чем в положительную.

Наряду с циркадными и многодневными (месячными) имеются и сезонные биоритмы системы гемостаза. Этим проблемам посвящены отдельные работы В. П. Балуды и соавторов (1978, 1995), А.Ш.Бышевского и соавторов (1986), Б.И.Кузника и соавторов (1981-1991) и других.

По данным И.Н.Звягольской (1985), В.П.Мищенко и соавторов

крови зимой и весной более интенсивна по сравнению с осенью. Авторы считают, что эти сезонные изменения функциональных свойств тромбоцитов зависят от антиагрегационных свойств сосудов (весной их значительно ниже, чем осенью) и антиоксидантной обеспеченности организма. Повышение активности процессов липоперекисления на фоне сниженной антиоксидантной обеспеченности организма, наблюдаемые зимой и весной, приводят к усилению агрегационных свойств тромбоцитов, активации тромбоцитарных факторов свертывания крови и снижению антиагрегационной активности эндотелиальной стенки. Осенью, в связи с повышением антиоксидантного фона организма и малой активностью ПОЛ, показатели, характеризующие функциональные свойства тромбоцитов (агрегация, активность факторов свертывания крови) снижены, а антиагрегационная активность эндотелиальной стенки повышена.

Результаты сезонного изменения показателей гемокоагуляции позволяют заключить, что в периоды, ограниченные тем или иным временем года, при соблюдении стандартных условий отбора проб, индивидуальная вариабельность значительно ниже и не выявляются существенные отличия. По данным А.Ш.Бышевского и соавторов (1986) четко прослеживается в этих условиях усиление свертывающей активности от осени к весне и снижение в зимний период. Общая антитромбиновая активность также ниже зимой. Следовательно, зимняя гипокоагуляция не связана с активацией антикоагулянтов, а носит другой характер.

В.П.Балуда и соавторы (1995) показали, что в осеннее время развивается гиперкоагуляция, а весной наблюдается сдвиг в системе гемостаза в сторону гипокоагуляции. По их данным у больных ИБС сезонный биологический ритм системы гемостаза нарушен и наблюдается сдвиг в сторону гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов и снижения фибринолитической активности крови во все сезоны года. Наиболее выраженная свертываемость крови наблюдается зимой и весной.

По данным Б.И.Кузника и сотрудников (1981-1991) у здоровых людей, выявлены окологодовые ритмы функционирования систем гемостаза и иммуногенеза с периодами максимальной и минимальной активности. В весенние месяцы, как правило, регистрируется активация гемостаза и иммуногенеза.

Представленные данные указывают на то, что при анализе коагулограммы конкретного пациента — здорового или больного необходимо учитывать биологический ритм функционирования системы гемостаза, что

людей, выявлены окологодовые ритмы функционирования систем гемостаза и иммуногенеза с периодами максимальной и минимальной активности. В определенные месяцы, как правило, регистрируется активация гемостаза и иммуногенеза.

Представленные данные указывают на то, что при анализе коагулограммы конкретного пациента — здорового или больного необходимо учитывать биологический ритм функционирования системы гемостаза, что позволит более корректно проводить мероприятия по восстановлению нарушенного состояния.

Однако необходимо при этом учитывать и возможное влияние солнечной активности. Изменения солнечной активности происходят периодически. Выделяют следующие циклы: 11-летний, 27-суточный (связанный с обращением Солнца вокруг оси, от которого зависит число магнитных бурь в околоземном пространстве на протяжении суток), полугодовые циклы (с максимальным числом магнитных бурь в марте-апреле и сентябре-октябре), двухлетние, шестилетние, 22-летний цикл, вековой и более длительные. Все они взаимосвязаны и оказывают влияние на живые организмы, их функциональное состояние, изменяют параметры отдельных показателей различных систем и реактивность организма. Одним из первых исследователей в области гелиобиологии был А.Л.Чижевский (1930-1976). Он показал принципиальную возможность гелиоэпидемических связей и наметил пути изучения их механизма на примере некоторых распространенных инфекционных заболеваний.

Исходя из того, что при ИБС, инфаркте миокарда, тромботическом инсульте головного мозга и ряда других заболеваний нарушение функционального состояния системы гемостаза (свертывание крови, агрегация тромбоцитов и тромбоз являются компонентом их патогенеза) практический интерес представляют данные о влиянии солнечной активности на эти процессы.

Особенно большой вклад в разрешение этой проблемы внесла А.Т.Платонова (1969-1971). Она показала, что свертываемость крови у здоровых людей и больных меняется в течение 11-летнего цикла в соответствии с изменением солнечной активности. В годы повышенной солнечной активности в крови здоровых людей в большинстве случаев наблюдалось усиление свертывания крови. Было установлена также прямая корреляционная зависимость повышения фибринолитической активности крови с солнечными вспышками 27-дневного цикла.

Через сутки после солнечного возмущения у здоровых людей и

больных кардиосклерозом людей нарушается в сторону повышенной склонности к внутрисосудистому тромбообразованию.

Не с этим ли связано увеличение числа сердечно-сосудистых катастроф во время наибольшей активности Солнца?

Исследованиями ряда авторов показано, что в магнитноактивные дни заболеваемость инфарктом миокарда, возникновение стенокардических болей, гипертонических кризов, мозговых инсультов и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем в магнитно-спокойные дни (Рывкин Б.А. и соавторы, 1964; Новикова К.Ф. и соавторы, 1965-1971 и др.). Следует отметить, что для смертности эта тенденция более четка, чем для заболеваемости. Так, при умеренных геомагнитных возмущениях смертность от инфаркта миокарда наблюдалась в 1,5 раза, а при сильных возмущениях — почти в 3 раза чаще, чем в магнитно-спокойные дни. Рост приступов стенокардити и мозговых инсультов наблюдается в день магнитной бури и в два последующих дня. По всей видимости, необходимо считаться с влиянием солнечной активности на гемостаз и сердечно-сосудистую систему.

Цикличность биологических ритмов системы гемостаза с фазами повышения и снижения активности и их нарушения должна учитываться в практической деятельности врача при профилактике тромбоэмболических осложнений, кровотечениях, лечении антикоагулянтами и прокоагулянтами.

4.4. Влияние климата и метеоусловий на систему гемостаза.

На функциональное состояние системы гемостаза оказывают влияние и биотропные факторы: в одних районах зима холодная, длинная, суровая, а лето короткое и прохладное; в других — ранняя весна, жаркое лето и поздняя осень, короткая зима. Наблюдаются значительные перепады влажности, температуры, ясного и пасмурного неба, барометрического давления. Такая разница метеоусловий сказывается на физиологических функциях организма, в том числе, и реакциях гемостаза.

Большая работа по изучению влияния этого фактора на гемостаз была проведена В.П.Балудой и соавторами (1978, 1995). Под их наблюдением находились практически здоровые люди в возрасте 20-45 лет (мужчины и женщины), обследованный в стандартных условиях (утром, натощак, кровь брали из локтевой вены с предосторожностями, предупреждающими даже частичное ее свертывание и гемолиз; у женщин в межменструальный период; с учетом сезона). По результатам анализов выводили средние значения. Несмотря на относительную однородность большой группы практически здоровых людей, обследованных в различных регионах (Россия, Грузия,

проведено В.П.Балудой и соавторами (1978, 1995). Под их наблюдением находились практически здоровые люди в возрасте 20–45 лет (мужчины и женщины), обследованный в стандартных условиях (утром, натощак, кровь берется из локтевой вены с предосторожностями, предупреждающими даже частичное ее свертывание и гемолиз; у женщин в межменструальный период, с учетом сезона). По результатам анализов выводились средние значения. Несмотря на относительную однородность большой группы практически здоровых людей, обследованных в различных регионах (Россия, Грузия, Таджикистан (средние величины "нормы" и физиологические границы "нормы" для ряда показателей очень широки). Даже в одном и том же регионе крайние параметры "нормальных границ" также широки.

Б.И.Кузник и сотрудники (1981-1991), С.Л.Лащенко (1986) показали, что выраженное влияние активирующего характера на гемостаз и иммуногенез оказывали изменения температуры воздуха и атмосферного давления, что более всего характерно для весеннего периода времени.

В.П.Балуда и соавторы (1995) считают, что широкие колебания "нормальных границ" у жителей одного и того же региона обусловны тем, что показатели "нормы" установлены при исследовании функционального состояния системы гемостаза в различные сезоны года и различные дни многодневного цикла функционирования. При этом не учитывались колебания функционального состояния системы гемостаза в течение суток, многодневный ритм, сезонная динамика и колебания, связанные с изменением солнечной активности. При изучении свертываемости крови у здоровых людей на протяжении месяца авторами выявлено, что изменения функционального состояния системы гемостаза или отдельных ее показателей связаны не столько с индивидуальными различиями, в течение одного и того же исследования, сколько с различиями функциональной активности в отдельные дни месяца, т. е. обусловлены многодневными биологическими ритмами) функционирования системы гемостаза, что при обычном усреднении показателей выведения "нормы" не учитывается. При сравнении коагулограммы конкретного обследованного лица с данными литературы необходимо учитывать особенности "нормы", характерной для конкретного региона проживания.

Если обратиться к данным литературы, то можно обнаружить, что приводимые различными авторами данные — средние величины. При этом устанавливаемые уровни, например, времени свертывания крови, концентрации фибриногена и т.д., полученные при обследовании практически здоровых лиц, одними исследователями оцениваются как нормальные величины, а

Как же быть врачу в данной ситуации? Надо помнить, что быстрые и внезапные изменения погоды и прохождение циклонов представляют опасность для метеочувствительных людей, особенно в послеоперационном периоде, риск возникновения у них тромбозомболических осложнений итак велик, а в данном случае еще более возрастает. Метеочувствительным больным, особенно страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы и тромботической болезнью, в периоды выраженных метеорологических колебаний, повышения солнечной активности, солнечных вспышек следует проводить мероприятия по тромбопрофилактике.

4.5. Влияние гипоксии (высокогорья) на систему гемостаза.

Влияние гипоксии сказывается на гемостазе и зависит от причин кислородной недостаточности и степени ее выраженности. Одним из таких условий, определяющих влияние гипоксии на гемостаз, является понижение парциального давления кислорода, пропорционально увеличению высоты над уровнем моря (высокогорье). Здесь, правда, не единственный фактор (быстрые температурные перепады, сухость воздуха, усиленная солнечная радиация и ионизирующее излучение) может повлиять на реакции системы гемостаза. Однако, сопоставление показателей гемостаза у жителей разных по высоте относительно уровня моря, районов позволяет отчасти судить о влиянии гипоксии на этот процесс.

В этом направлении интересные исследования проведены В.А.Исабаевой (1983). Ради справедливости, следует отметить, что отдельные работы в этом направлении встречались и ранее. Большинство из них отмечали признаки повышения свертываемости крови по мере подъема в горы (А.А.Маркосян и соавторы, 1966). По данным В.А.Исабаевой общая свертывающая способность крови у жителей предгорья несколько выше, чем у жителей европейской равнины. Отличительной особенностью жителей предгорья является сравнительно низкий уровень антикоагулянтов, с чем, по-видимому, связан и более высокий свертывающий потенциал. Тщательный анализ этих данных показывает, что у жителей предгорья по сравнению с равниной, модифицирующее влияние на систему гемостаза оказывают не климатические и погодные условия, а парциальное напряжение кислорода. На Украине эти данные могут быть учтены в условиях Прикарпатья и Карпат.

Далее, изучая особенности гемостаза у жителей, находящихся на большей высоте над уровнем моря В.А.Исабаева обнаружила следующие факты. У жителей поселков, расположенных на высоте 3000 м, обнаружены примерно такой же направленности сдвиги, что и у жителей среднегорья.

анализ этих данных показывает, что у жителей предгорья по сравнению с равниной, модифицирующее влияние на систему гемостаза оказывают не климатические и погодные условия, а парциальное напряжение кислорода. На Украине эти данные могут быть учтены в условиях Прикарпатья и Карпат.

Далее, изучая особенности гемостаза у жителей, находящихся на большей высоте над уровнем моря В.А.Исабаева обнаружила следующие факты. У жителей поселков, расположенных на высоте 3000 м, обнаружены примерно такой же направленности сдвиги, что и у жителей среднегорья. На высоте 4000 м и более найдены признаки гипокоагуляции (особенно на высоте 4500 м). Выше, чем у жителей предгорья, антикоагулянтная активность и особенно фибринолиз.

Очень интересны результаты на людях в условиях адаптации к пребыванию в горах. Так, на третьи сутки у большинства обследуемых наблюдается склонность к гипокоагуляции, которая сохранялась на 10-40 сутки наблюдения. Одновременно выявлено увеличение числа тромбоцитов и особенно их юных форм, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов. В первые дни пребывания в условиях высокогорья активируется фибринолиз, одновременно в 4-5 раз возрастает количество фибриногена и продуктов его распада. При длительном пребывании в условиях высокогорья фибринолиз остается высоким, концентрация фибриногена падает, содержание его продуктов деградации остается повышенным.

Все эти сдвиги в системе гемостаза обнаруживались в период индивидуальной адаптации человека к условиям высокогорья вне зависимости от специфики ландшафта и погодно-климатических реакций. Это дало основание автору для заключения о влиянии именно изменения парциального давления кислорода на гемостаз.

Вместе с тем, во многих экспериментальных работах показано, что при гипоксии, вызываемой понижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, наблюдается гиперкоагуляция, что связывают с усиленной секрецией адреналина (А.А.Маркосян и соавторы, 1966; В.П.Балуда и соавторы, 1961; В.П.Мищенко, 1968-1972 и др.).

Наличие гиперкоагуляции, обусловленной дефицитом кислорода, не вызывает сомнения и она выступает в качестве первичной реакции на кислородную недостаточность. Это объясняется усиленной продукцией адреналина, который непосредственно активизирует свертывание крови через XI фактор и вызывает освобождение тканевого тромбопластина в кровоток из сосудистой стенки (В.П.Мищенко, 1972). Развитие же последующей гипокоагуляции может иметь следующее происхождение. В случае аварийной ситуации

4.6. Влияние гипокинезии на систему гемостаза.

Гипокинезия сопровождается выраженными изменениями системы гемостаза. Это убедительно было показано в работах Е.И.Чазова и соавторов (1963-1966), Г.В.Андреевко и соавторов (1968), О.Д.Анашкина (1969), В.И.Инчиной (1980), В.П.Мищенко и сотрудников (1985-1990) и других.

Следует отметить, что изменения гемостаза при гипокинезии возникают не тотчас, а спустя некоторое время от начала действия раздражителя. Так, при фиксации в постели в течение трех суток лишь у одного больного произошли изменения фибринолиза, на 20-ый день у всех обследованных (Е.И.Чазов и соавторы, 1963-1966). У животных же, для которых пребывание в фиксированном положении совершенно необычно, изменения свертывания крови наступают значительно раньше. Уже после первой фиксации у кроликов, например, увеличивается в крови активность фибринолиза, а к 8-12 повторенно тотчас после фиксации развиваются признаки гиперкоагуляции.

По данным О.Д.Анашкина (1969) у людей при фиксации также наблюдается фазность сдвигов гемокоагуляции при гиподинамии. Так, у них в начальные сроки длительной гипокинезии коагулирующая активность крови возрастает, в последующем (уже на 8-ой день) она не изменяется, а к 28 дню развивается гипокоагуляция и активация фибринолиза. Наличие фазных изменений при гиподинамии было подтверждено и в экспериментах на животных в более поздних экспериментальных работах (В.И.Инчина, 1980). На 7-14 день гиподинамии снижается тромбопластическая и антигепарининовая активность сосудистой стенки и миокарда с нормализацией к 30-му дню опыта.

Л.М.Филатова (1976) в своих наблюдениях, проведенных на людях, отмечала, что длительная гипокинезия (строгий постельный режим — 49 суток) вызывала повышение активности факторов VIII, IX, XIII на 42 сутки постельного режима возросло количество фибриногена. После восстановительного периода, который длился 25 дней, наступило снижение активности этих факторов.

При изучении свертывания крови у здоровых людей, находящихся в условиях гиподинамии в течение 30 дней были получены выраженные гипокоагуляционные сдвиги (В.В.Альфонсов, 1978).

По мнению Л.П.Свиридкиной (1979), гиподинамия вызывает фазные изменения свертывания крови, которые зависят от длительности ограничения подвижности. Ею было показано, что иммобилизация животных в течение 7-14 дней вызывала гиперкоагуляционные изменения с признаками внутрисосудистого свертывания крови. Дальнейшее ограничение подвижности до 30-45 дней приводило к явлениям гипокоагуляции.

При изучении свертывания крови у здоровых людей, находящихся в состоянии гиподинамии в течение 30 дней были получены выраженные гипокоагуляционные сдвиги (В.В.Альфонсов, 1978).

По мнению Л.П.Свиридкиной (1979), гиподинамия вызывает фазные изменения свертывания крови, которые зависят от длительности ограничения подвижности. Ею было показано, что иммобилизация животных в течение 7-14 дней вызывала гиперкоагуляционные изменения с признаками внутрисосудистого свертывания крови. Дальнейшее ограничение подвижности до 30-45 дней приводило к явлениям гипокоагуляции.

Представленные отдельные сведения, свидетельствуют о том, что при гипокинезии наблюдаются двухфазные изменения в системе гемостаза: первичная гиперкоагуляция и последующая гипокоагуляция. Это протекает более бурно у животных, медленнее — у человека. Гиперкоагуляция, по-видимому, в основном связана с нарушением микроциркуляции, увеличением вязкости, снижением ее текучести, ростом агрегации форменных элементов крови, изменением гематокрита, что сопровождается уменьшением и значительным замедлением капиллярного кровотока, обогащением капиллярной крови тканевым тромбопластином. Гипокоагуляция обусловлена не только появлением антикоагулянтов в крови, но и в равной мере ускоренным потреблением прокоагулянтов в связи с активацией свертывания крови.

4.7. Влияние гиперкинезии на систему гемостаза.

Физическая нагрузка в виде статических усилий или движений изменяет содержание или активность ряда компонентов системы гемостаза. Так, мышечная работа вызывает тромбоцитоз (А.А.Маркосян, 1968), увеличивает адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов (Pegani S. et al., 1979 и многие другие). В крови во время мышечной деятельности может изменяться концентрация фибриногена (Е.С.Жуковская, 1966), протромбина, фактора V, VII (А.А.Маркосян, 1968), VIII (Bennett et al., 1972 и другие), XII (Egeberg O., 1963).

Анализ указанных изменений свидетельствует о том, что в условиях интенсивной мышечной деятельности уже в первые минуты возникает склонность к гиперкоагуляции. Решающую роль в этом играют не только тромбоциты, но и повышение активации многих факторов свертывания крови плазмы. В качестве причины развития гиперкоагуляции при мышечной нагрузке авторы выделяют следующие: гипердреналинемию (сопровождается активацией свертывания крови), гипоксию (сопровождает усиленную мышечную деятельность и активирует гемостаз), выделение факторов из разрушаю-

антикоагулянтов, продуктов деградации фибриногена и фибрина и активизирующей фибринолиза (Е.Л.Еремина, 1980).

Можно полагать, что изменения в системе гемостаза при физической нагрузке носят фазный характер, как и при кислородной недостаточности. Они развиваются от гиперкоагуляционного состояния к гипокоагуляционному, причем гипокоагуляция и в этом случае с наибольшей вероятностью вторична, обусловлена чрезмерной активацией прокоагулянтов.

Одним из видов постоянных, тренированных физических нагрузок является оздоровительный бег. Исследования системы гемостаза у лиц, занимающихся оздоровительным бегом, детально проанализированы в работах В.П.Мищенко и сотрудников (1990-1995), П.И.Губки (1990-1995), Е.Л.Ереминой (1990-1994). Из этих работ следует, что систематические занятия дозированным бегом способствуют замедлению времени образования фибринового сгустка в плазме у мужчин и женщин. При этом время лизиса эуглобулинов у представителей обоего пола ускоряется, что может быть связано с повышением содержания в крови тренированных лиц ПДФ, обладающих фибринолитической активностью. У мужчин и женщин, занимающихся оздоровительным бегом увеличивается в крови уровень антитромбина III. Состояние системы гемостаза у лиц различных возрастных групп, занимающихся и не занимающихся дозированным бегом, свидетельствует о том, что в группе 20-29 лет прокоагулянтная активность плазмы существенно не отличается от контрольной группы. Однако, в бестромбоцитной плазме она ниже и составляет разницу по сравнению с контролем 18,6%. В этом возрасте отмечается более высокий уровень антитромбина III и ПДФ. У тренированных лиц в возрасте 30-39 лет и 40-49 лет также наблюдается снижение прокоагулянтной активности плазмы, концентрация антитромбина III достигает более высоких величин и более быстрее протекает лизис фибрина.

При анализе коагулограммы лиц в возрасте от 50 до 59 лет было также обнаружено снижение прокоагулянтных и увеличение фибринолитических свойств плазмы, однако содержание антитромбина III в их крови существенно не отличалось от контрольной группы.

Сопоставляя изменения параметров свертывания крови и фибринолиза у тренированных лиц в зависимости от стажа, установлено снижение тромбопластической активности плазмы при стаже занятий бегом до 1 года. У этих же людей обнаружено повышение ПДФ, увеличение скорости растворения эуглобулиновой фракции. С увеличением стажа от 1 года до 3-5 лет становится более высоким уровень антитромбина III и ПДФ.

Также обнаружено снижение прокоагулянтных и увеличение фибринолитических свойств плазмы, однако содержание антитромбина III в их крови существенно не отличалось от контрольной группы.

Сопоставляя изменения параметров свертывания крови и фибринолиза у тренированных лиц в зависимости от стажа, установлено снижение тромбопластической активности плазмы при стаже занятий бегом до 1 года. У этих же людей обнаружено повышение ПДФ, увеличение скорости растворения эуглобулиновой фракции. С увеличением стажа от 1 года до 3-5 лет становится более высоким уровень антитромбина III и ПДФ.

Анализ показателей, характеризующих гемокоагулирующие и фибринолитические свойства крови при недельном объеме физической нагрузки от 9 до 12 км, позволил выявить статически значимое увеличение скорости растворения эуглобулинов. При объемах выполняемой нагрузки от 12 до 36 км отмечается увеличение скорости растворения фибринового сгустка, повышение уровня антитромбина III и ПДФ. Однако следует, что занятия оздоровительным бегом стимулируют антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови во всех исследуемых возрастных группах при стаже занятий от 1 года до 5 лет и объеме от 12 до 36 км в неделю. Характер этих сдвигов, вероятно, обусловлен тем, что у тренированных лиц происходит более активное освобождение в кровоток из сосудистой стенки активатора пламиногена, который является главным компонентом эуглобулиновой фракции: антитромбина III, основного коагулянта и кофактора гепарина; ПДФ, обладающих фибринолитической активностью. Эти компоненты обеспечивают улучшение процессов микроциркуляции, а также поддержание и сохранение жидкостного состояния крови. Однако, при объемах физической нагрузки в неделю 36-49 км (и очевидно более) наблюдается уменьшение концентрации антитромбина III, что может свидетельствовать о снижении резервных возможностей сосудистой стенки и уменьшении ее способности поддерживать в кровяном русле необходимую концентрацию антитромбина III. Вероятно, кумулятивные эффекты таких нагрузок при соответствующем увеличении стажа (свыше 5 лет), возраста (50-59 и старше) могут повлечь за собой развитие различных коагулопатий с нарушением звеньев коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что в дальнейшем может явиться одной из причин физического перенапряжения.

По данным Е.Л.Ереминой (1994) систематические занятия дозированным бегом при тренировочном стаже более 1 года и объеме физической нагрузки в недельном микроцикле от 12 до 36 км оказывают стабилизирующее

Увеличение объема физической нагрузки у лиц старшего возраста вызывает снижение парциального напряжения кислорода, уменьшение перекисной резистентности эритроцитов, снижение активности супероксиддисмутазы и антитромбина III на фоне относительно высокого уровня в крови МДА, по сравнению с тренированными лицами более молодого возраста, что свидетельствует о неадекватности данного режима физической нагрузки для этой возрастной группы.

Большую роль в регуляции агрегатного состояния крови у лиц, адаптированных к дозированному бегу, играет сосудистая стенка (В.П.Мищенко, 1980-1994; Е.Л.Ермина, 1994). У лиц, занимающихся оздоровительным бегом, повышается антиагрегационная активность сосудистой стенки, что в значительной степени связано с изменением в ней реакций ПОЛ и активности АОФ. В результате проведенных исследований установлено, что у здоровых лиц в крови, полученной после проведения манжеточной пробы, повышается уровень восстановительного глутатиона. При сравнении переметров, характеризующих ПОЛ и активность АОФ до и после венозной окклюзии статистически значимых различий обнаружено не было. Повышение в крови восстановительного глутатиона у лиц, не занимающихся дозированным бегом, вероятно, связано со стимуляцией пентозофосфатного пути и увеличение активности фермента-глутатионредуктазы, обеспечивающего усиленное образование и регенерацию глутатиона.

У лиц, выполняющих физическую нагрузку в объеме 12-36 км в неделю, наблюдались характерные сдвиги, свидетельствующие об ограничении и стабилизации процессов ПОЛ и увеличение активности СОД, а также содержания восстановительного глутатиона, что указывает на повышение антиоксидантной защиты. Однако, при больших физических нагрузках бегом (от 60 до 120 км в неделю) имеет место обратный эффект. У людей, систематически выполняющих нагрузку в объеме от 12 до 36 км, наблюдалось повышение концентрации антитромбина III, ПДФ, замедление скорости образования фибринового сгустка возле венозно окклюзии. При выполнении же физической нагрузки в объеме от 60 до 120 км в неделю наблюдалось в крови, полученной после венозной окклюзии, увеличение продуктов паракоагуляции и ПДФ, на фоне снижения уровня антитромбина III и концентрации фибриногена. Эти данные дают основание предположить, что у лиц, выполняющих большие физические нагрузки, кумулятивные эффекты физического перенапряжения вызывает повышение процессов ПОЛ и снижение уровня АОФ, а эти сдвиги могут привести к нарушению

повышение концентрации антитромбина III, ПДФ, замедление скорости образования фибринового сгустка возле венозно окклюзии. При выполнении легкой физической нагрузки в объеме от 60 до 120 км в неделю наблюдалось в крови, полученной после венозной окклюзии, увеличение продуктов паракоагуляции и ПДФ, на фоне снижения уровня антитромбина III и концентрации фибриногена. Эти данные дают основание предположить, что у лиц, выполняющих большие физические нагрузки, кумулятивные эффекты физического перенапряжения вызывает повышение процессов ПОЛ и снижение уровня АОФ, а эти сдвиги могут привести к нарушению структурной целостности клеточных мембран, выходу прокоагулянтов из них и развитию в дальнейшем реакций по типу ДВС.

Таким образом, кратковременная физическая нагрузка организма (особенно в нетренированном организме) всегда сопровождается активацией гемостаза и фибринолиза. Адаптируемая (тренированность, постоянство физических упражнений, например, оздоровительный бег) после чрезвычайно кратковременной гиперкоагуляции сразу же сменяется замедлением свертывания крови, обусловленным ростом уровня антитромбина III, появлением ПДФ, активацией фибринолиза. Такой организм находится в более выгодных условиях перед тренированным, так как кратковременная гиперкоагуляция, вызванная началом мышечных усилий у них, происходит на фоне наличия в их крови большого количества антитромбина III, ПДФ и других соединений, которые всегда могут ослабить гемокоагуляционный потенциал крови, т.е. практически нормализовать его и тем самым предотвратить возможное начало ДВС-синдрома. Не случайно, люди, занимающиеся оздоровительным бегом (не путать с бегущими на большие дистанции и участников спортивных видов бега!) значительно реже страдают не только заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но и многих других (дыхательной, крови, эндокринной и т.д.). Это убедительно показано в работах Н.Н.Грицай (1984), С.И.Сорокиной (1984), Г.А.Лобань-Череды (1992), Е.Л.Ереминой (1994), В.П.Мищенко и сотрудников (1990-1994).

4.8. Влияние гипер- и гипотермии на гемостаз.

В процессе жизнедеятельности человек может оказаться в условиях с пониженной и повышенной температурой окружающей среды. В первом случае, а также в случае искусственной гипотермии (например, во время оперативного вмешательства) возникают предпосылки для внутрисосудистого свертывания крови. Это объясняется тем, что при охлаждении снижаются скорость кровотока, частота сокращения сердца, возрастает вязкость крови,

аргументы сводятся к следующему: большинство авторов в разные сроки гипотермии и при различной ее степени в большинстве случаев описывают активацию свертывания крови; имеет место явное нарушение гемодинамики (уменьшение объема циркулирующей крови, вязкости ее, увеличение числа эритроцитов и лейкоцитов); реакции весьма близки к условиям гипокнезии.

При гипертермии данные более противоречивы и этому есть объективные причины, заключающиеся в том, что одни исследователи оценивали гемостаз при общем перегревании организма, другие при локальном, при кратковременном или длительном пребывании в условиях повышенной температуры (например, горячие цеха). Так, при длительном пребывании в помещениях с высокой температурой воздуха, где люди ежедневно подвергаются воздействию лучистой энергии, в их крови снижается концентрация фибриногена и активность фибринолиза. При хронических перегреваниях в условиях эксперимента нередко регистрируют состояния, подтверждающие гипокоагуляционные сдвиги в крови. (Б.Кулиева, 1980, 1981). Развитию гипокоагуляции предшествует гиперкоагуляция (увеличивается скорость образования протромбиназы и тромбина, растет концентрация фибриногена и угнетается фибринолиз). Первичность гиперкоагуляции подтверждается и действием местного теплового фактора малой интенсивности (Л.А.Малолеткина и соавторы, 1983).

В основе роста коагулирующей активности крови при гипертермии в первый период воздействия лежат несколько факторов: рост артериального и венозного давления, увеличение объема циркулирующей крови, избыточная продукция катехоламинов. Необходимо отметить, что изменения свертывающей активности крови, вызванные перегреванием, которое не сопровождается болевыми ощущениями, не столь заметны, но при повторном или длительном воздействии температурного фактора могут сопровождаться и существенными сдвигами в системе гемостаза. Это особенно необходимо учитывать при таких термальных процедурах как сауна, баня и т.п. Злоупотребление в этих случаях может принести и нежелательные результаты, особенно если к этому есть причина (тромбоэмболические состояния).

4.9. Влияние звука на гемостаз

Фактор звука сопровождает человека не только в цехах с повышенным шумом, но и в быту (в частности жилье вдоль авто- или железнодорожных трасс, авиалиний). Показатели гемостаза у людей в этих условиях практически не изучались а вот эксперименты на лабораторных животных проводились

существенными сдвигами в системе гемостаза. Это особенно необходимо учитывать при таких термальных процедурах как сауна, баня и т.п. Биопотребление в этих случаях может принести и нежелательные результаты, особенно если к этому есть причина (тромбоэмболические состояния).

4.9. Влияние звука на гемостаз

Фактор звука сопровождает человека не только в цехах с повышенным шумом, но и в быту (в частности жилье вдоль авто- или железнодорожных трасс, авиалиний). Показатели гемостаза у людей в этих условиях практически не изучались а вот эксперименты на лабораторных животных проводились неоднократно. Так С.Ничков и соавторы (1969) обнаружили значительное повышение свертывающей активности крови при непрерывном 96-часовом озвучивании животных.

Детально исследовано влияние звука на гемостаз в лаборатории А.Ш.Бышевского (1966-1986). Ими установлено, что при воздействии звука интенсивностью 80 дБ и частотой 0,5 кгц в течение 1 часа не вызывало изменений свертываемости крови у крыс. При увеличении частоты звука до 1 кгц на 30-ой минуте выявлялось некоторое снижение концентрации фибриногена. При повышении частоты звука до 2 кгц на 30 -ой и 60-ой минутах воздействия выявили удлинение времени рекальцификации. Несколько ярче стала картина изменений при частоте 0,5 кгц и 1 кгц происходили ощутимые изменения в системе гемостаза, но ослабевающие уже через час после прекращения подачи звука. При частоте 2 кгц падала фибринолитическая активность крови и концентрация фибриногена. Наиболее существенным является то, что в результате воздействия звука высокой интенсивности, наблюдалось значительное торможение фибринолиза.

При хроническом воздействии звукового раздражителя на ранних этапах изменения свертывающей активности крови зависят от исходного состояния, что является причиной индивидуальной вариабильности результатов. В последующем возрастает противосвертывающий потенциал, активируется фибринолиз к концу первого месяца наблюдений и тормозится в последующие. К концу эксперимента (140 дней) выявляется гипокоагуляция. Более длительное звуковое воздействие (до 220 дней) значительно повышает общую свертывающую активность крови.

Тщательный анализ различий вариантов проводимых экспериментов позволил А.Ш.Бышевскому с соавторами (1986) прийти к следующему заключению: наиболее ранним при звуковом воздействии являются сдвиги гиперкоагуляционной направленности. Периодические изменения (смена

а спустя 30 минут после прекращения звукового воздействия, его нарастание в течение часа, сменяющееся активацией фибринолиза. Это разумеется вторичный процесс – реакция на выпадение фибрина, развивающегося на фоне подавленного фибринолиза в течение первого часа по прекращению звукового воздействия. Следовательно, прекращение звукового воздействия не устраняло признаков гипокоагуляции – они усугублялись в течение почти двух часов. Видимо, как при продолжающемся звуковом воздействии, так и при его прекращении фибринолиз активируется вторично. При звуковом воздействии меньшей частоты (96 дБ, 1 кгц) также наблюдается изменения фазного характера, возникающее в системе свертывание по прекращению и при продолжении звукового раздражителя. Это подтверждает вывод о том, что фазность – характерная черта гемокоагуляционных реакций на звук и что инициирующее изменение – гиперкоагуляция (А.Ш.Бышевский и соавторы, 1986).

4.10. Влияние лазерного излучения на гемостаз.

Лазер широко применяется в практической медицине. Этот интерес в медицине вызван тем, что лазерное облучение обусловлено высокой степенью монохроматичности и интенсивности, значительно превосходящей другие источники света, когерентности, что позволяет сконцентрировать громадную энергию на площади, теоретически соизмеримой с длиной волны. Однако надо иметь в виду, что излучение лазером сочетает в себе следующее эффект: термический, механический, электромагнитный, вызывающий локальное повышение температуры и фотобиологические реакции.

Хотя лазер и нашел широкое применение в медицине, сведения о его влиянии на гемостаз немногочисленны и крайне противоречивы.

Так, при использовании гелий-неонового лазера для лечения больных пневмонией Н. И. Штельмах и соавторы (1981) не обнаружили каких-либо изменений свертываемости крови. Н. Н. Кучин и другие (1981) при лазероакупунктуре у больных гипертонической болезнью обнаружили уменьшение свертывающей активности крови. Л. Я. Мазо (1970) показал, что у больных гипертонической болезнью под влиянием лазерной терапии, увеличивается время кровотечения и свертывания крови. Наклонности к гипокоагуляции и активации фибринолиза выявлено у больных бронхиальной астмой при воздействии лазером на акупунктурные точки (З.Р.Бекторганова, 1972). Также самое наблюдается и при других больных (с облитерирующим эндартериитом, тромбозом нижних конечностей А. Н. Шабанов и другие, 1976).

другие (1981) при лазероакупунктуре у больных гипертонической болезнью обнаружили уменьшение свертывающей активности крови. Л. П. Мазо (1970) показал, что у больных гипертонической болезнью под влиянием лазерной терапии, увеличивается время кровотечения и свертывания крови. Наклонности к гипокоагуляции и активации фибринолиза выявлено у больных бронхиальной астмой при воздействии лазером на акупунктурные точки (З.Р.Бекторганова, 1972). То же самое наблюдается и при других больных (с облитерирующим эндартериитом, тромбозом нижних конечностей А. Н. Шабанов и другие, 1976).

Во многих других работах приводятся факты, убеждающие нас в том, что лазерное облучение активизирует свертывающий потенциал крови. Так, в работах Б. А. Кудряшов и сотрудников (1976), А.С.Чечулина и соавторов (1973) при действии лазера различной мощности и плотности на крысах и кроликах регистрировали гиперкоагуляцию. Во многих других работах встречаются факты как подтверждающие развитие гипер- или гипокоагуляции при действии лазера. Неоднородность полученных в разных лабораториях результатов связано с использованием неодинаковых методик обучения, параметров (длина волны, мощность на выходном пучке, плотность энергии на объекте, экспозиция и т.п.). Так как низкоэнергетические лазеры, используемые в экспериментальных и клинических целях, имеют выходную мощность от 2 до 25 мВт, диаметр луча на выходе от 1,5 до 5 мм, то единственным критерий, на основании которого можно адекватно сравнивать результаты облучения является энергия с учетом экспозиции (А.Ш. Бышевский и соавторы, 1986). Именно исходя из таких принципиальных соображений мы полагаем, что данные, приведенные в работах А.Ш. Бышевского и сотрудников (1986) о влиянии лазерного облучения на гемостаз самые объективные и достоверные.

В качестве источника излучения авторы применяли низкоэнергетический лазер – непрерывный режим, длина волны 632,8 нм, выходная мощность 20 мВт, плотность падающей мощности 1 мВт/мм², плотность падающей энергии при экспозициях 1 мин-0,06 Дж/мм². Лечили лазерным излучением ожоговые раны шейки матки у больных после диатермокоагуляции и электроконизации по поводу псевдоэрозий и послеродовых деформаций. При проведении лазерного облучения после отторжения струпа наблюдали волнообразные колебания свертываемости крови, периодические гиперкоагуляционные сдвиги при облучении не сопровождалась существенными изменениями общей свертываемостью крови.

животных снижается свертываемость крови. Итак, вслед за фазой гиперкоагуляции развивается изменения противоположной направленности.

Таким образом, облучение шейки матки женщин и животных сопровождается фазными изменениями гемокоагуляции. Однократные облучение вызывает гиперкоагуляционный сдвиг, далее идут волнообразные колебания свертывающей активности крови. Гиперкоагуляция, как считают А.Ш.Бышевский и соавторы (1986) при облучении шейки матки связано с выбросом в кровоток веществ тромбопластической природы- обломков клеточных мембран. Однако, однократные облучение шейки матки в условиях эксперимента хотя и сопровождается гиперкоагуляцией, не вызывает столь интенсивного тромбиногенеза, который мог бы вести к выпадению фибрина. Но активации протромбиназы, тем не менее, вполне достаточное, чтобы ускорить тромбиногенез и взаимодействие его с фибриногеном, с появлением в последующем его различных дериватов.

В заключение можно еще раз отметить, что лазерное излучение, не влияя специфически на состояние свертывающей активности крови, способно вызвать кратковременную гиперкоагуляцию. Она влечет за собой гипокоагуляцию компенсаторного характера с последующей, возможно неоднократной, сменой фаз. При повторном воздействии лазера характер изменений сохраняется, что не может быть не учтено в клинике при лазеротерапии больных, имеющих проблемы с гемостазом.

4.11. Влияние ионизирующего излучения на гемостаз.

Ионизирующее излучение является одним из неблагоприятных факторов окружающей среды. Это связано с широким распространением ядерных технологий, высокому радиационному риску подвергаются люди, работающие на таких объектах как атомные электростанции, урановые рудники, предприятиях по их переработке, в радиологии. Авария на ЧАЭС поставила много вопросов о влиянии различных доз внешнего, внутреннего и сочетанного облучения на различные системы живого организма. Немалое значение в удельном весе здоровья пострадавших от аварии на ЧАЭС имеют и реакции системы гемостаза.

Имеется много указаний на то, что для людей, пострадавших от аварий и несчастных случаев при работе с источниками ионизирующих излучений, либо после радиотерапии, развивается синдром кровоточивости. (А.К.Гуськова и соавторы, 1971; Н.А.Куршаков и соавторы, 1962; В.П.Балуда и соавторы, 1986 и другие). Среди животных, получивших облучение в различных дозах чаще всего такой синдром наблюдали у морских свинок (В.П.Балуда, Т.Н.Сушкевич, 1971).

и длительного облучения на различные системы живого организма. Немалое значение в удельном весе здоровья пострадавших от аварии на ЧАЭС имеют и реакции системы гемостаза.

Имеется много указаний на то, что для людей, пострадавших от аварий и несчастных случаев при работе с источниками ионизирующих излучений, либо после радиотерапии, развивается синдром кровоточивости. (А.К.Гуськова и соавторы, 1971; Н.А.Куршаков и соавторы, 1962; В.П.Балуда и соавторы, 1986 и другие). Среди животных, получивших облучение в различных дозах чаще всего такой синдром наблюдали у морских свинок (В.П.Балуда, Т.Н.Сушкевич, 1971).

Т.Н.Сушкевич (1981) показал, что в первые сутки после облучения повышается агрегационная активность тромбоцитов, которая в случае развития лучевой болезни — резко снижается. Однократное экстракорпоральное ионизирующее облучение в дозе 1 Гр усиливает реакции микроциркулярного гемостаза у морских свинок за счет накопления в крови МДА. (С.В.Мищенко, 1997). Важным фактором, определяющим возможности агрегации тромбоцитов у облученных животных, является антиагрегационная активность сосудистой стенки, которая при облучении у крыс снижалась в первые часы. (Т.И.Лукоянова и соавторы, 1986).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что уже в первые часы после ионизирующего облучения наблюдается повышение функционального состояния тромбоцитов и их внутрисосудистая агрегация. В последующем, в разгар лучевой болезни, наоборот развивается тромбоцитопения и снижение агрегации тромбоцитов.

По данным Ю.Т.Пономарева (1966) в первые часы и сутки после облучения ускоряется и свертывание крови (у крыс и собак), которое в последующем начинает замедляться. В более ранних работах, многие исследователи патогенез геморрагического синдрома при острой лучевой болезни связывали с появлением в крови облученных людей и животных гепарина (П.Д.Горизонтова, 1958; В.А.Разоренова, 1958), снижением тромбопластической (В.П. Балуда и соавторы, 1965), увеличением антитромбиновой активности (Ю.Т.Пономарев, 1966; Л.И.Матвеева, 1965). Однако Н.Я.Лагутина (1960) в большинстве подобных экспериментов не находила изменений указанных выше гемокоагуляционных реакций.

В обстоятельном исследовании Г.Н.Сушкевич (1981) при рассмотрении патогенеза лучевого геморрагического синдрома показано, что при нем возникают: внутрисосудистая активация всех звеньев системы гемостаза и калликреин-каниновой системы, поражение сосудисто-тромбоцитарного и

соавторы, 1989; О.И.Цебржинский и соавторы, 1989-1995; Т.Н.Запорожец и соавторы, 1992-1994 и другие). По мнению Я.И.Серкиз и соавторов (1992) воздействие радиации именно в малых дозах представляет большую опасность для мембран, чем облучение большими дозами. О нарушении мембранных свойств эритроцитов, при облучении малыми дозами радиации, свидетельствуют (П.А.Бродкин, 1996; А.П.Кашулина и соавторы, 1996; Кеирим-Маркус М.Б., 1997). О том, что уменьшение реакций ПОЛ может нормализовать нарушения гемостаза при облучении, свидетельствуют данные Т.Н.Запорожец (1994), С.В.Мищенко (1997), А.В.Катрушова и соавторов (1994), которые использовали с целью ингибирования этих реакций полипептиды, выделенные из эритроцитов.

Можно полагать, что в ответ на ионизирующее облучение первоначальная реакция, связанная с повреждением мембран в результате активации ПОЛ со стороны гемостаза, свидетельствует об его активации, которая впоследствии может смениться гипокоагуляцией и в случае продолжения действия данного фактора может приводить к геморрагиям. Однако это уже характерный признак лучевой болезни.

4.12. Биоэнергетическое воздействие на гемостаз.

Многочисленные факты в биологии и медицине и их тщательный анализ показывают, что существует некоторая реальность, которая является неотъемлемой компонентой живого организма, влияя на его функции, и получившая название биополе (А.Г.Гурвич, 1944). Этой проблемой с разных позиций и подходов занимались В.П.Казначеев (1966-1990); Ю.В.Гуляев, Э.Э.Годик (1982-1990); А.П.Дубров (1978-1993); А.Ф.Охатрин (1983); Ф.Р.Ханцеверов (1995); Б.И.Кузник и сотрудники (1991-1997) и многие другие.

В настоящее время дистантные взаимодействия косвенно зарегистрированы в системах "человек-человек", "человек-животное", "человек-растение", "человек-прибор" и даже определены некоторые пути изучения природы носителей сигналов, обнаруженных явлений (А.А.Адаменко и Ю.Н.Левчук, 1994; Ю.Г.Кравченко и соавторы, 1993; Г.П.Васильев и соавторы, 1993).

Процесс передачи информации в этих системах осуществляется безэнтропийно и со скоростью, существенно превышающей скорость света (А.Е.Акимов и соавторы, 1991-1996). Поэтому проблема дистантных взаимодействий важна в создании любых технологий, связанных с наименьшей затратой энергии при получении информации, она весьма эффективна и экологична (В.Н.Волченко и другие, 1991-1996). Нарушение этих взаимодействий может привести к экологическим катастрофам. Для живого же организма это особенно важно, так как для него характерно наличие

Волченко и соавторы, 1993; Г.П.Васильев и соавторы, 1993).

Процесс передачи информации в этих системах осуществляется гомеостатично и со скоростью, существенно превышающей скорость света (А.Е.Акимов и соавторы, 1991-1996). Поэтому проблема дистантных взаимодействий важна в создании любых технологий, связанных с наименьшей затратой энергии при получении информации, она весьма эффективна и экологична (В.Н.Волченко и другие, 1991-1996). Нарушение этих взаимодействий может привести к экологическим катастрофам. Для живого организма это особенно важно, так как для него характерно наличие магнитного (П.А.Воробьев, 1990; И.М.Коган, 1991), электрического (Ю.Г.Кравченко и другие, 1933), электромагнитного (Ю.З.Гуляев, Э.Э.Годик, 1983, 1990), торсионного (А.Е.Акимов и другие, 1991-1996) и других полей. На эти факторы и компоненты наиболее чутко реагируют такие системы организма, как сердечно-сосудистая, дыхательная, нервная (С.А.Горбенко и другие, 1994; И.В.Ланда, 1997).

В литературе имеются многочисленные данные о влиянии различных полей на организм человека (как здорового, так и больного), но они настолько противоречивы, не систематизированы, научно не обоснованы, что это не дает возможности четко установить значимость того или иного биофизического, биоэнергетического воздействия (БЭИВ) на живой организм. Хотя есть уже отдельные сведения, доказывающие механизм и интенсивность деятельности организма и тканей (И.А.Усенбаева и соавторы, 1991), мембранных процессов на клеточном (Е.Г.Бондаренко и другие, 1990) и даже на молекулярном уровне (С.Н.Соколовская и другие, 1994).

К настоящему времени в литературе имеются лишь единичные сведения, касающиеся влияния БЭИВ на систему крови. Так, Е.Г.Бондаренко и соавторы (1964-1994) зарегистрировали четкую временную зависимость измерения плотности мембран эритроцитов от полевого воздействия. По данным Н.З.Ланды и соавторов (1992-1995) наиболее чувствительна в крови к изменениям внешних биофизических полей является СОЭ и, в меньшей степени, свертывание крови. Об изменениях свертывающей активности крови и иммунитета в ответ на дистантные БЭИВ человека свидетельствуют данные Е.Ю.Давиташвили, А.М.Тулупова (1988); Е.И.Давиташвили и Мельниковой С.М. (1901); Б.И.Кузника соотрудников (1990-1996).

Нами (В.П.Мищенко и соотрудники, 1993-1997; С.А.Губкин-Матейски и соавторы, 1993-1997) в пробирочных опытах с кровью здоровых животных (крыс), здоровых людей и больных сосудистой вегетодистонией установлено,

БЭИВ было предпринято также и в отношении больных ИБС и сосудистой вегетодистонией в фазу гипокоагуляционных изменений у них. Как у тех, так и у других больных под влиянием БЭИВ происходило усиление процесса свертывания и фибринолиза.

Таким образом, как показали наши исследования при БЭИВ практически всегда ускоряется свертывание крови и активируется фибринолиз. Это же отмечено и в работах И.В.Ланды (1992-1997). Как объяснить этот результат? Считать, что причиной тому являются электромагнитные или электрические поля нельзя, так как известно, что они чаще угнетают свертывание крови. Данные физические раздражители нарушают пространственную структуру как простетических группировок ферментов и макромолекулярных матриц, на которых образуются активные комплексы. Кроме того, в электромагнитном поле происходит иммобилизация кальция, необходимого для всех этапов свертывания крови.

Ускорение свертывания крови, обнаруженное нами в экспериментах, несомненно связано с изменением гемокоагулирующих свойств эритроцитов. Их ускоряющее действие на свертывание крови отмечено давно (Б.И.Кузник и сотрудники, 1964-1988). Возрастание гемокоагулирующих свойств эритроцитов (и как следствие плазмы) в этих наблюдениях связано с изменением уровня ПОЛ в них. А ПОЛ оказывает существенное влияние на свертывание крови (В.П.Мищенко и сотрудники, 1980-1995). В большинстве наших опытов БЭИВ изменяло перекисный гемолиз эритроцитов и уровень МДА в них.

Кроме того, БЭИВ очевидно действует и прямо на плазму крови, модифицируя ее коагуляционные свойства и усиливая скорость растворения в ней фибринового сгустка. Не исключены и другие механизмы. По всей видимости, наблюдаемые нами результаты могут быть представлены следующим образом: БЭИВ, вступая в резонансные взаимоотношения с кровью, структурирует ее и как результат изменяют свойства мембран форменных элементов (в частности, эритроцитов), такая реакция сопровождается сдвигами ПОЛ в них, вследствие чего возникают изменения в системе гемостаза. Эти реакции могут быть запрограммированы как в ту, так и другую сторону. Такая возможность БЭИВ и лежит в основе его модулирующего эффекта на кровь в целом.

Рассмотренные реакции, важны для нормального функционирования не только крови, но и других тканей и органов, что и делает возможным использование БЭИВ в клинической практике врачами или под их непосредственным контролем другими лицами. Результаты такого

элементов (в частности, эритроцитов), такая реакция сопровождается сдвигами ПОЛ в них, вследствие чего возникают изменения в системе гемостаза. Эти реакции могут быть запрограммированы как в ту, так и другую сторону. Такая возможность БЭИВ и лежит в основе его модулирующего эффекта на кровь в целом.

Рассмотренные реакции, важны для нормального функционирования не только крови, но и других тканей и органов, что и делает возможным использование БЭИВ в клинической практике врачами или под их непосредственным контролем другими лицами. Результаты такого использования БЭИВ приводятся в клинических работах Н.Н.Грицай и соавторов (1993-1997); А.Г.Ярешко (1994); С.Б.Безшапочного (1994). И.М.Козюка (1994); Ю.М.Казакова и сотрудников (1996) и других.

4.13. Влияние характера питания на гемостаз.

4.13.1. Влияние избыточного калорийного питания.

Общезвестно, что особенности питания играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в генезе которой не последнюю роль играют и процессы гемостаза.

Так животные жиры повышают свертывание крови и усиливают склонность к тромбообразованию (М.К.Калнинь, 1977), кроме того, они вызывают повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов (Verstraite et al., 1972). А.Н.Ненова (1973), А.И.Грицюк (1978) указывают на то, что повышение свертываемости крови и угнетение фибринолиза происходит у практически здоровых людей в зависимости от избыточного питания.

Важное значение имеет не только количество жиров, но и их состав. Ряд авторов (Х.Д.Ломазова, А.А.Маркосян, 1977; J.A.Jakubowski et al., 1982 и др.) показали, что при потреблении людьми пищи, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты, агрегационная способность тромбоцитов снижается, при потреблении насыщенных жиров — повышается. Интересные данные приводят в своих исследованиях Ю.Г.Григоров и соавторы (1975). В экспериментах на крысах, а также при наблюдениях над людьми ими показано, что свертывающая активность крови с возрастом повышается. Жиры различной природы с возрастом дают неоднозначный эффект: наиболее выраженное влияние на свертываемость оказали сливочное масло и маргарин, тогда как свиной жир вызывал меньшие изменения свертываемости крови, а подсолнечное масло даже улучшало некоторые его показатели.

В.П.Мищенко и сотрудниками (1980-1985); Л.А.Муляр (1983) показано, что избыточное калорийное питание (содержащее большое коли-

В работах Г.В. Андреевко и соавторов (1975-1981) исследовано влияние различной квоты белка, в составе противосклеротической диеты на показатели гемостаза у больных ИБС. Противосклеротическая диета оказывала положительное действие как на фибринолитическую систему организма, так и на метаболизм липидов при содержании белка, соответствующего физиологическим потребностям организма. Снижение количества белка в диете положительно влияло на концентрацию фибриногена в крови, вызывая его понижение и на антикоагулянтное звено, но не влияло на фибринолиз.

Таким образом, при избыточном питании, обусловленном увеличением концентрации в рационе жиров, углеводов и белков происходят активация свертывания крови и угнетение фибринолиза. Отсюда совершенно ясно, что в любом варианте излишнее потребление продуктов питания, особенно высококалорийных, способствует сгущению крови со всеми вытекающими отсюда последствиями, вплоть до развития патологического процесса.

4.13.2. Влияние ограниченного питания, и полного алиментарного голодания на гемостаз.

В литературе имеются данные о том, что при полном и неполном голодании частота тромбозомболических осложнений значительно уменьшается, также как и случаи коронарной болезни, атеросклероза, инфаркта миокарда и других (А.Л.Мясников, 1954; Einhorn D. et al., 1982). Рядом авторов показано, что при полном и неполном голодании наблюдается снижение свертываемости активности крови в результате увеличения в ней концентрации гепарина, уменьшения факторов V, VIII, фибриногена, а также возрастания фибринолиза (О.Д.Анашкин, 1968-1969; Ю.Л.Шапиро и сотрудники, 1979 и др.).

В работе О.Д.Анашкина (1968) исследовалось влияние полного голодания и рационов пониженной калорийности в условиях гипокинезии на состояние гемостаза у людей. При рационе питания 600 ккал в сутки и полном алиментарном голодании наблюдается отчетливое состояние гипокоагуляции. При рационе 1800-2700 ккал/сутки каких-либо изменений в системе гемостаза обнаружить не удалось. У здоровых людей при гипокинезии и нормальной калорийности питания на 8 сутки постельного режима наблюдалось усиление гемостатических реакций. При 15 суточной гипокинезии и пониженной калорийности питания у здоровых людей наблюдалось снижение коагулирующей активности крови.

У 14 здоровых мужчин-добровольцев на 10-й день полного лишения пищи статистически достоверно уменьшалась активность фактора VIII плазмы крови, 48- и 72 -часовое лишение пищи уменьшает содержание

При разнице 1900-2700 ккал/сутки каких-либо изменений в системе гемостаза обнаружить не удалось. У здоровых людей при гипокинезии и нормальной калорийности питания на 8 сутки постельного режима наблюдалось усиление гемостатических реакций. При 15 суточной гипокинезии и пониженной калорийности питания у здоровых людей наблюдалось снижение коагулирующей активности крови.

У 14 здоровых мужчин-добровольцев на 10-й день полного лишения пищи статистически достоверно уменьшалась активность фактора VIII плазмы крови, 48- и 72 -часовое лишение пищи уменьшает содержание жирных кислот в тромбоцитах.

Нашими исследованиями (В.П.Мищенко и соавторы, 1980-1994); Л.А.Мулярь (1983) показано, что ограничение пищевого рациона на 2/3 приводит к существенным сдвигам в показателях свертывания крови у крыс. При ограничении пищевого рациона в этих опытах мы регистрировали снижение коагуляционных и активацию фиоринолитических свойств крови. У этих животных возрастали в крови антиоксидантные свойства и снижались агрегационные способности тромбоцитов. Последнее связано с тем, что у данных животных существенно возрастали антиагрегационные свойства сосудов (аорты).

Таким образом, ограничение (на 2/3) рациона питания вызывало у крыс ослабление коагуляционных показателей, агрегации тромбоцитов, увеличение ее антиоксидантных свойств. Эти сдвиги в крови сопровождались также изменениями и внешнего вида животных, их поведения.

Крысы, естественно, теряли вес: через 3 дня ограничения в питании потеря веса составила 3,5%, через 5 дней — 5,1%, через 10 дней — 8,2%. Обращает на себя внимание, что шерсть животных стала более тонкой и редкой, они стали более подвижны и активнее.

Все эти изменения свидетельствуют о благоприятном влиянии ограниченного питания на организм. Ослабление агрегационных свойств тромбоцитов и ряда показателей свертываемости крови обеспечивают улучшение ее реологических свойств, а с учетом возрастания ее антиоксидантной обеспеченности — улучшение мембранотропных свойств клеток, противостояние гипоксическим явлениям в тканях и органах. Мы считаем, что ограничение питания обеспечивает надежность сохранения крови в жидком состоянии, что дает возможность более эффективного осуществления многочисленных функций внутренней среды организма.

Приблизительно такие же результаты получены нами и на других

дно нарастают явления ацидоза, мы решили провести аналогичные исследования (как и в опытах с крысами и морскими свинками) системы гемостаза у здоровых добровольцев в эти сроки. Одна группа голодала 3, другая 5 дней. При 3-дневном голодании мы наблюдали в крови удлинение тромбинового времени, падение активности фибриназы, содержания фибриногена, возрастание уровня антитромбина III и ПДФ. Все эти показатели свидетельствуют о гипокоагуляционном действии 3-х дневного голодания.

В этих экспериментах мы получили еще ряд интересных фактов. Голодание приводит к увеличению насыщенности гемоглобина кислородом. Как известно, сродство гемоглобина к кислороду является параметром, величина которого изменяется под влиянием многих факторов воздействующих в конечном итоге на структуру гемоглобина, конформацию его молекулы. Эти изменения конформации могут возникать под воздействием факторов внешней среды (состав плазмы крови) и внутренней среды эритроцитов — рН, напряжения углекислого газа, концентрация солей и метаболитов. Кроме того, при ограничении питания мембраны эритроцитов в меньшей степени загружены белками, липидами, углеводами и холестерином, что создает лучшие условия для насыщенности гемоглобина кислородом. Можно полагать, что повышение насыщенности гемоглобина кислородом — благоприятная реакция для организма, способствующая окислительно-восстановительным процессам и более активному метаболизму в тканях.

Нами обнаружено, что при полном алиментарном голодании показатели красной крови не только не оказались сниженными, но иногда превышали исходный уровень. Высокие цифры эритроцитов и гемоглобина могут свидетельствовать о выходе из кровяных депо в периферическое русло более молодых форменных элементов. 3-5 дневное голодание приводило к повышению электрофоретической подвижности эритроцитов, что может свидетельствовать о возрастании их электрического заряда. Это увеличение препятствует сближению клеток на расстояния, достаточные для образования межклеточных молекулярных связей и агрегации эритроцитов.

Наряду с уменьшением прокоагулянтной активности плазмы, при 3-дневном голодании наблюдалось снижение коагуляционных параметров эритроцитов, агрегации тромбоцитов. Это, возможно, связано с тем, что уменьшение ПОЛ, наблюдаемые в этот момент, приводит к снижению синтеза агрегирующих субстанций и фосфолипидов внутренней поверхности мембран тромбоцитов.

видеть о возрастании их электрического заряда. Это увеличение препятствует сближению клеток на расстояния, достаточные для образования межклеточных молекулярных связей и агрегации эритроцитов.

Наряду с уменьшением прокоагулянтной активности плазмы, при 3-дневном голодании наблюдалось снижение коагуляционных параметров эритроцитов, агрегации тромбоцитов. Это, возможно, связано с тем, что уменьшение ПОЛ, наблюдаемые в этот момент, приводит к снижению синтеза агрегирующих веществ и фосфолипидов внутренней поверхности мембран тромбоцитов.

5-дневное голодание приводило к менее выраженным изменениям в гемостаз, но достоверно вырос в крови уровень ПДФ и активировался фибринолиз. У этой группы обследуемых также мы наблюдали снижение агрегационных свойств тромбоцитов и увеличение уровня антиоксидантных ферментов (СОД и окисленного глутатиона).

Таким образом, обнаруженные снижения коагуляционных и повышение антиокислительных свойств крови под влиянием полного алиментарного голодания у людей способствует поддержанию крови в жидком состоянии, снижает риск внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, что, несомненно, имеет важное значение в профилактике ряда заболеваний, а также при назначении разгрузочно-диетической терапии.

4.13.3 Влияние витаминов на гемостаз.

Витамины являются неотъемлемым элементом питания. В последние годы витамины перестали рассматриваться как вещества сугубо специфического характера. Многоплановое изучение этих важнейших соединений позволило установить, что наиболее общие функции организма, такие как нервно-эндокринная регуляция, гемопоэз, иммунологические, репаративные и другие процессы тесно связаны с обеспеченностью организма витаминами. Их назначают сегодня при большинстве заболеваний и рекомендуют в качестве пищевых добавок практически здоровым людям. При многих реакциях организма (смотри выше) и патологических процессах имеются изменения свертываемости крови и фибринолиза и рекомендации в приеме тех или иных витаминов не могут не учитывать состояние гемостаза и их влияние на него. Большой вклад в решение этого вопроса внес А.Ш.Бышевский с его учениками (1967-1997).

Анализ этих работ показывает, что витамин А, перорально однократно, в дозе, адекватной лечебной, вызывает гипокоагуляцию, обусловленную ростом антитромбинов в крови и активацией фибринолиза. При продолжитель-

вычайно мягким средством активации фибринолиза, имеет то преимущество, что его введение можно осуществлять профилактически, не ожидая угрозы тромбоза, а лишь предполагая по клиническим признакам возможности его развития. Длительное использование лечебных, а тем более профилактических доз витамина А не вызывает каких-либо побочных эффектов и положительно сказывается на самочувствии больных.

Витамин Е по данным большинства авторов на процессы гемостаза не влияет. В экспериментальных исследованиях, правда, имеются ссылки на его гипер- и гипокоагуляционные варианты воздействия. Вместе с тем, можно согласиться с А.Ш.Бышевским (1978) о необходимости соблюдения известной осторожности при использовании витамина Е в терапии заболеваний, течение которых сопровождается или осложняется ростом коагулирующей активности крови. Особенно это следует иметь в виду при лечении атеросклероза, склонность к гиперкоагуляции при котором установлена с несомненностью и на фоне которого дополнительное введение витамина Е может усилить коагулирующую активность крови за счет угнетения фибринолитического потенциала.

Роль витамина К в поддержании коагулирующей активности крови чрезвычайно велика. Витамин К, определяя интенсивность биосинтеза ряда факторов гемокоагуляции, участвующих в образовании протромбиназы обеспечивает прочность образующегося сгустка и является одним из важных соединений, влияющих на гемостаз.

Никотиновая кислота (витамин РР) может быть использована (особенно вместе с гепарином) при тромбозах, так как она является хорошим дополнительным средством повышения фибринолитической активности крови, где в этом есть необходимость (А.Ш.Бышевский, 1978). Как считает автор, не исключена возможность ее использования для предупреждения внутрисудистого свертывания крови у лиц преклонного возраста. Склонность же к тромбозамоблическим заболеваниям в преклонном возрасте общеизвестна. Единственно, что необходимо учитывать — это индивидуальную переносимость никотиновой кислоты, в остальных случаях даже большие дозы не вызывают отрицательных сдвигов. Это позволяет не опасаться неприятных последствий при продолжительном применении обычных лечебных доз никотиновой кислоты, антикоагулянтный эффект которой хотя и невелик, тем не менее достаточно выражен.

Витамин В₁₂ повышает тромбопластические свойства крови и это требует тщательного контроля за состоянием гемокоагуляции в ходе лечения

ность же к тромболомболическим заболеваниям в преклонном возрасте общезвестна. Единственно, что необходимо учитывать — это индивидуальную переносимость никотиновой кислоты, в остальных случаях даже большие дозы не вызывают отрицательных сдвигов. Это позволяет не опасаться неприятных последствий при продолжительном применении обычных лечебных доз никотиновой кислоты, антикоагулянтный эффект которой хотя и невелик, тем не менее достаточно выражен.

Витамин В₁₂ повышает тромбопластические свойства крови и это требует тщательного контроля за состоянием гемокоагуляции в ходе лечения заболеваний, где витамин В₁₂ показан по многим другим его положительным признакам (А.Ш.Бышевский, 1978).

Витамин С при в/в и, в меньшей степени, при пероральном введении стимулирует процесс гемокоагуляции на фоне состояний, характеризующийся С-гиповитаминозом, а также при геморрагических диатезах, тромбоцитопенического и тромбоцитопатологического характера.

В условиях же здорового организма, как полагает А.Ш.Бышевский (1978), либо при наличии заболеваний не сопровождающихся эндогенным С-гиповитаминозом, аскорбиновая кислота не влияет на гемокоагуляцию, а лишь нормализует уровень факторов, отклоняющихся от нормального значения (фибриноген, протромбин). Большие же дозы витамина С могут заметно снизить свертывающую активность крови, в отдельных случаях это происходит и при обычных лечебных дозах витамина.

Витамины В₁ и В₂ существенного влияния на свертывание крови не оказывают, за исключением того, что витамин В₂ может в фармакологических дозах вызывать гиперкоагуляцию (В.М.Борец (1974).

Витамин В₆ может оказывать разнонаправленные, но несущественные влияния на гемостаз. Однако, А.Ш.Бышевский (1978) считает, что необходимо соблюдать осторожность при использовании этого витамина в терапии состояний, при которых склонность к тромбозам является частым спутником.

Витамин Р может быть использован в плане его влияния на систему гемостаза в условиях патологии, ведущей к нарушению проницаемости сосудистой стенки. От этого витамина зависит резистентность капилляров и он в определенной степени может активировать свертывание крови (А.Ш.Бышевский, 1978).

Обобщая все эти сведения, необходимо подчеркнуть, что они не вселяют оптимизма и не дают полного удовлетворения с целью возможности практического применения витаминов в регуляции реакций гемостаза.

1968; В.В.Баканьская, 1986; В.П.Мищенко, 1973, 1989), так и свертывания крови (А.А.Безродных и соавторы, 1970), В.П.Мищенко, 1973). Однако табачный дым и сам является фактором, способствующим агрегации тромбоцитов (Р.Г.Бароян, 1983; С.М.Гавалов, 1984; И.В.Мищенко, 1989).

Имеются данные, что никотин ингибирует синтез простагландинов, в частности в микросомах почек, что, несомненно, приводит к нарушению их тромбоцитоактивных свойств (Alster et.al., 1983). Кроме того, в табачном дыму содержится двуокись углерода, влияющая на агрегацию кровяных пластинок (D'Angelo E., 1980). При активации ПОЛ, вызванной вдыханием табачного дыма, имеющаяся в нем двуокись азота увеличивает секрецию факторов, приводящих нейтрофилы к усилению их адгезивных свойств (Larsen G et.al., 1983; Brower R, 1987). Гипоксия приводит также к тому, что макрофаги в ответ выделяют фактор активации тромбоцитов, в результате чего также усиливается агрегация кровяных пластинок и развивается нарушение микроциркуляции (Varckow D., 1987).

Нами (В.П.Мищенко и сотрудники, 1985-1990) в различных экспериментальных моделях показано, что табачный дым вызывает увеличение тромбоцитоактивных свойств тканей почек (И.В.Мищенко, 1989), аорты (А.И.Гогунская, 1989), легких (О.Н.Шахова, 1989), пародонта (Ю.И.Силенко, 1988). Мы считаем, что такие изменения тромбоцитоактивных свойств вышеперечисленных тканей под влиянием табачного дыма связаны с активацией ПОЛ, это подтверждается тем, что под влиянием табачного дыма происходит увеличение накопления МДА в них. Другие авторы при курении обнаружили нарушение клеточного метаболизма, усиление продукции супероксидного аниона, перекиси водорода, что также свидетельствует об активации ПОЛ в этих случаях (Davies J. et.al., 1982).

Все это свидетельствует о дополнительном факторе риска внутрисосудистого свертывания крови у людей, вдыхающих табачный дым.

4.15. Противозачаточные препараты и гемостаз.

Г.Могош (1979) в своей работе приводит достаточно много убедительных фактов анализируя литературу о влиянии контрацептивов на гемостаз. В дальнейшем это не раз нашло подтверждение и в других источниках литературы (З.С.Баркаган, 1988; В.П.Балуда и соавторы, 1995). Острота этой проблемы в настоящее время требует более детальной оценки влияния контрацептивов на гемостаз. Обобщая литературные сведения по этому вопросу можно констатировать, что еще в 1963 году специальный комитет, созданный по этой проблеме осуществил детальное исследование

4.15. Противозачаточные препараты и гемостаз.

Г.Могош (1979) в своей работе приводит достаточно много убедительных фактов анализируя литературу о влиянии контрацептивов на гемостаз. В дальнейшем это не раз нашло подтверждение и в других источниках литературы (З.С.Баркаган, 1988; В.П.Балуда и соавторы, 1995). Острота этой проблемы в настоящее время требует более детальной оценки влияния контрацептивов на гемостаз. Обобщая литературные сведения по этому вопросу можно констатировать, что еще в 1963 году специальный комитет, созданный по этой проблеме осуществил детальное исследование 350 женщин, которые применяло противозачаточные средства пероральным путем. На основании этой работы было сделано заключение, что необходимо предпринять подробные исследования относительно возможной роли этих препаратов в детерминизме тромбозов. В 1968 году английский комитет безопасности медикаментов осуществил такое исследование и пришел к заключению, что эстропрогестативные лекарственные препараты ускоряют наступление сосудистых тромбозов и эмболий, повышают смертность и заболеваемость тромбоэмболическими осложнениями. Прием противозачаточных средств повышает риск госпитализации женщин в связи с венозным тромбозом, с возрастом.

Каков механизм влияния этих средств на свертываемость крови. Считают, что среди женщин, которые принимают противозачаточные, наиболее часто предрасположены к тромбозу страдающие артериальной гипертонией с различными сосудистыми заболеваниями, с эндометриозом, неврологическими заболеваниями. Было констатировано, что у женщины, у которой отмечаются периоды преходящей мозговой ишемии, почти наверняка происходят мозговые сосудистые инсульты, если она пользуется противозачаточными препаратами. До настоящего времени неизвестен точный механизм, при помощи которого противозачаточные средства обуславливают начало тромбогенеза. Есть мнение, что это связано со сниженной резистентностью венозной стенки к травмам, более частая подверженность травмам и повышение уязвимости венозного эндотелия у женщин. Возможно, что первыми механизмами можно объяснить, почему тромбозы чаще появляются у женщин с недостаточным весом, у которых защитный жировой слой на бедрах отсутствует и у которых половой акт является ответственным за прижатие бедренной вены к гребенчатому возвышению лонного сращения. Что же касается уязвимости венозного эндотелия, следует сказать, что это весьма допустимо, так как соединительная ткань тазовой

тромбозу вследствие изменения отдельных факторов свертывания крови. Вместе с тем, имеются прямые указания на то, что при приеме экстропрогестативных препаратов наблюдается: повышение числа и хрупкости тромбоцитов, повышение факторов I, V, II, VII, VIII, IX, X, XII, плазминогена, альфа₂-макроглобулина и в целом свертываемости крови; изменения микроциркуляции в результате различной реактивности сосудодетивных препаратов; снижение скорости кровообращения; морфологические и функциональные поражения венозного и артериального эндотелия; изменения протеиновых фракций (гиперглобулинемия), повышение уровня фосфолипидов.

Как бы сегодня мы не относились к этой проблеме, неконтролируемый прием оральных гормональных и негормональных контрацептивов может индуцировать возникновение тромбоза и это должен знать не только врач, но и каждая женщина.

4.16. Гемостаз при нормальной беременности и родах.

Период беременности связан с глубокими нервно-эндокринными и психическими перестройками в организме женщины. Эта перестройка откладывает глубокий отпечаток на ход физиологических процессов, придавая им определенное своеобразие. Система свертывания крови так же как и другие системы является участником всех этих перестроек. Вместе с тем, несмотря на физиологичность состояния, беременность и особенно роды требуют существенного напряжения системы гемостаза.

Проблеме этой системы при беременности и родах посвящены отдельные главы в работах А.А.Маркосяна (1968); А.Ш.Бышевского и соотрудников (1986), а также специальные монографии М.А.Петрова-Маслякова; М.А.Репина (1968); М.А.Репина (1986); Н.С.Бакшеева (1975); В.П.Скилетрова, Б.И.Кузника (1973) и других. В этих работах даны подробные представления об отдельных факторах свертывания, фибринолизе, антикоагулянтах при беременности и родах. Мнения исследователей по этим вопросам самые разноречивые. Наша задача — отразить наиболее общие положения, тенденции, которые характеризуют состояние гемостаза в период беременности и родов. Анализ литературных данных показывает, что в этих работах имеются указания на гипо-, гипер и нормокоагуляцию. И все-таки наиболее часто просматривается тезис о гиперкоагуляции во время беременности.

Как правило, она не выходит за рамки физиологической. Начиная с ранних сроков беременности не вызывает дискуссии лишь изменение концентрации фибриногена, которая растет приблизительно в таких

Эти вопросы самые разноречивые. Наша задача — отразить наиболее общие положения, тенденции, которые характеризуют состояние гемостаза в период беременности и родов. Анализ литературных данных показывает, что в этих работах имеются указания на гипо-, гипер и нормокоагуляцию. Все-таки наиболее часто просматривается тезис о гиперкоагуляции во время беременности.

Как правило, она не выходит за рамки физиологической. Начиная с ранних сроков беременности не вызывает дискуссии лишь изменение концентрации фибриногена, которая растет приблизительно в таких пределах: до 12 недель — до 15%, с 13 по 28 неделю — на 35%; в последние недели — на 70%. Хотя индивидуальные колебания очень велики.

У беременных развивается гиперпротромбинемия, снижается антипротромбиновая активность и, по данным многих авторов, имеется депрессия фибринолиза. Даже стрессорные воздействия, обычно ведущие к активации фибринолиза, у беременных сопровождаются его угнетением.

В период родов изменения реакций гемостаза более однозначны. Свертывающая способность крови от начала родов к последовому и раннему послеродовому усиливается. Фибринолитическая активность крови, низкая в начале родового акта, постепенно увеличивается к концу родов, достигая максимума в первые 8-24 часа после родов.

Как можно оценить такую реакцию гемостаза при физиологической беременности и родах? Гиперкоагуляция при физиологическом течении беременности — это одна из приспособительских реакций организма, обеспечивающая быстрый и надежный гемостаз при отделении плаценты. Агенты, которые активируют образование протромбиназы это: эндокринные сдвиги, повышенная продукция катехоламинов. В процессе родов — боль. Максимальный сдвиг гемокоагуляции приходится на последовый и ранний послеродовый периоды, когда болевая реакция и мышечное напряжение падают. Здесь основной причиной гиперкоагуляции является проникновение тканевых факторов из плаценты и децидуальной оболочки в кровяные сосуды плацентарной площадки. Эта их роль подтверждается тем, что после выделения последа или ручного вхождения в полость матки увеличивается тромбопластинемия. Гиперкоагуляционный эффект настолько существенен, что повторное ручное вхождение в полость матки может быть катастрофическим, если оно не проводится на фоне антикоагулянтов (Э.Д. Загородная, 1974). Во время этой максимальной гиперкоагуляции подавляется фибринолиз. В родах это может быть связано с выходом в

от физиологической гиперкоагуляции к развитию ДВС-синдрома.

Таким образом, рост свертывающей активности крови у беременных это закономерная реакция, ограничивающая кровопотерю в родах. Продолжающаяся активация гемостаза во время родов — результат мышечного напряжения и болевого фактора. Организм как бы проявляет повышенную готовность к кровопотере. После рождения последа, когда обнажается поверхность, богатая зияющими сосудами, гиперкоагуляция может перейти за счет проникновения в кровоток тканевых факторов гемостаза в качественно новое состояние, но уже не физиологическое, а патологическое под "именем" ДВС-синдрома.

* * * * *

Обобщая данные литературы и результаты исследований, выполненных в нашей лаборатории, можно заключить, что независимо от фактора, который вызывал изменения в системе гемостаза просматривается однотипная тенденция к росту свертывающей активности крови, сменяющейся гипокоагуляцией. Внимание физиологов и, особенно врачей, следует обратить также и на то обстоятельство, что длительно повторяющееся то или иное воздействие на организм, даже если оно малой величины, влечет за собой постоянно возобновляющую активацию гемостаза. Вследствие этого антикоагулянтное звено естественно тоже активируется, но может быстро закончиться его истощением. Вот, по-видимому, почему частота тромботических состояний в наше время резко возросла. При высокой интенсивности внешних воздействий, наличии патологических изменений, ослабляющих функции антикоагулянтного звена системы гемостаза, непрерывность процесса свертывания крови (норма) может утратить физиологическое значение, в частности, диссеминированное внутрисосудистое свертывания крови (ДВС).

Глава 5

ДИССЕМЕНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Проблеме ДВС-синдрома посвящено много монографий и глав в соответствующих руководствах (М.С.Мачебели, 1970; Д.Д.Зербино, Л.Л.Лукаевич, 1989; З.С.Баркаган, 1988; Я.И.Выговская и соавторы, 1981; Г.Н.Драник и соавторы, 1987; Д.М.Зубаиров и соавторы, 1985; Б.И.Кузник, В.П.Скипетров, 1973; Б.И.Кузник и соавторы, 1983; Серов В.Н., Макарария А.Д., 1987; Д.П.Павловский и соавторы, 1984; Лычев В.Г., 1993 и многие

**ДИССЕМЕНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ
СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ**

Проблеме ДВС-синдрома посвящено много монографий и глав в соответствующих руководствах (М.С.Мачебели, 1970; Д.Д.Зербино, Л.Л.Лукасевич, 1989; З.С.Баркаган, 1988; Я.И.Выговская и соавторы, 1981; Г.Н.Драник и соавторы, 1987; Д.М.Зубаиров и соавторы, 1985; Б.И.Кузник, В.П.Скипетров, 1973; Б.И.Кузник и соавторы, 1983; Серов В.Н., Макацария А.Д., 1987; Д.П.Павловский и соавторы, 1984; Лычев В.Г., 1993 и многие другие). Обобщая сведения, приведенные в работах вышеперечисленных авторов можно заключить, что ДВС — наиболее распространенный и потенциально опасный вид патологии гемостаза. Летальность при острых формах составляет в наши дни 30-60% у взрослых и 70-90% у новорожденных. Противоречивость и недостаточная надежность данных о летальности связаны, с одной стороны с тем, в статистические данные включаются больные с разными по тяжести фоновыми заболеваниями и с разной выраженностью ДВС-синдрома. Он встречается в клинической практике значительно чаще, чем принято считать и распознается тем лучше, чем большее количество врачей будет с ним по-настоящему знаком. Являясь всегда вторичным феноменом по отношению к заболеванию при котором имеет место, синдром, в свою очередь, служит причиной развития множества симптомов и синдромов, сопутствующих данному заболеванию, и в большей мере определяя клиническую картину основного патологического процесса.

ДВС-синдром — это одно из проявлений реакции системы гемостаза на действие разнообразных патологических агентов. Поэтому не случайно он описан под различными названиями в разных странах. Его именуют: "синдром ДВС", "синдром дефибрирования", "коагулопатия потребления", "тромбогеморрагический синдром", "дефиринационно-окклюзионный синдром", "синдром расслоения" и т.д. Однако ни один из этих терминов не охватывает в полной сущности данного общебиологического процесса. Термин ДВС-синдром наиболее полно, с нашей точки зрения, и диалектически верно отображает сущность биологического процесса, поскольку тромбоцитарно-фибриновые тромбы представляют собой морфологический субстрат данной патологической реакции. Возникающая же иногда кровоточивость является следствием повышенной скорости образования сгустков крови.

В основе ДВС-синдрома лежит рассеянное свертывание крови в циркуляции с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток

всеобщего свертывания крови в циркуляции до региональных и органных тромбгеморрагий. По данным З.С.Баркаган (1988), чаще всего ДВС-синдром вызывают следующие патологические процессы и воздействия:

1. Генерализованные инфекции и септические состояния (бактериемия, вирусемия), в том числе при абортах, в родах, при катетеризации сосудов, при септическом шоке, инфекциях у новорожденных.

2. Все виды шока — травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный, септический и другие. ДВС-синдром — неизменный и постоянный компонент шока, коррелирующий с его тяжестью.

3. Травматические хирургические вмешательства (кровотечения, коллапс, массивные трансфузии крови учащают ДВС-синдром).

4. Терминальные состояния.

5. Острый внутрисосудистый гемолиз и цитолиз (часто возникает при трансфузиях крови, особенно несовместимой).

6. Акушерская патология — преждевременная отслойка плаценты, ручное ее отделение, предлежание плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная смерть плода, при позднем токсикозе беременности кесаревом сечении, обильных кровотечениях гипотонического генеза, интенсивном массаже матки, иногда при нормальных родах.

7. Опухоли, лейкозы, рак легкого, печени, поджелудочной железы, предстательной железы, почки и др.

8. Деструктивные процессы в печени, почках, поджелудочной железе и в других органах.

9. Термические и химические ожоги, ожоги пищевода, желудка и др.

10. Иммунные и иммунокомплексные болезни (системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит с висцеральными повреждениями, гломерулонефрит, геморрагический васкулит и др.).

11. Гемолитико-уремический синдром.

12. Аллергические реакции лекарственного и иного генеза.

13. Обильные кровотечения.

14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

15. Отравления змееными ядами.

16. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови, введение гемо-препаратов, соержащих активированные факторы свертывания крови.

17. Лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови, снижающими ее фибринолиз (альфа-адреностимуляторы, синтетические прогестины, ингибиторы фибринолиза).

12. Аллергические реакции лекарственного и иного генеза.

13. Обильные кровотечения.

14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

15. Отравления змеиными ядами.

16. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови, введение гемо-препаратов, соержащих активированные факторы свертывания крови.

17. Лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови, снижающими ее фибринолиз (альфа-адреностимуляторы, синтетические прогестины, ингибиторы фибринолиза).

18. Неправильное применение фибринолитиков и антикоагулянтов в дозах, вызывающих истощение резерва антитромбина III и фибринолиза.

19. Лечение препаратами дифибринирующего действия — арвином, анкродом, дефибразой, рептилазой и др.

20. Множественные и гигантские ангиомы.

Патогенез ДВС-синдрома — в основе большинства его форм лежит активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного звена гемостаза эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, поврежденным эндотелием и другими; экзогенными факторами — бактериями, вирусами, риккетсиями, трансфузионными и лекарственными препаратами, гипоксией ткани, ацидозом и другим.

В патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия) и истощение механизмов препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов. Инициатором процесса свертывания крови является тромбопластин (он поступает в кровоток из поврежденных тканей — травмы, операции, некрозы, деструкции и т.п., с околоплодной жидкостью и др.). При участии тромбоцитов он может также продуцироваться поврежденным эндотелием сосудов (иммунные, иммунокомплексные поражения, повреждения эндотелия токсинами, продуктами гемолиза и др.). Тканевой тромбопластин вырабатывает макрофаги (моноциты) и это играет важную роль в патогенезе ДВС-синдрома при бактериемиях, эндотоксинемии, иммунных и иммунокомплексных заболеваниях.

ДВС-синдром при злокачественных опухолях связан с активацией свертывания крови протеазами, ассоциированными с клетками опухоли, с продукцией опухолей основной массы тканевого тромбопластина. При многих видах рака его продуцируют также моноциты.

Важнейшая патогенетическая особенность ДВС-синдрома — это активация других протосолитических систем к фибринолитической, калликреин-

внутрисосудистое свертывание крови, обеспечивает фибринолиз фибриновых комплексов. Свертывание же наступает после того, как часть фибриногена (до 20–24%) уходит в растворимые комплексы. Таким образом, при ДВС-синдроме фибриноген трансформируется в два вида фибрина — растворимый и коагуляционный. От их соотношения зависят выраженность блокады микроциркуляции и тяжесть дистрофических изменений в почках, легких и других органах. Поэтому выявление растворимого фибрина (тесты с этанолом протамин-сульфатом) используются для диагностики критерия тромбинемии.

Кровоточивость при ДВС-синдроме обусловлена нарушением как свертываемости крови (антикоагулянтное действие ПДФ, протеолиза, потребление факторов свертывания), так и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза — токсическим влиянием продуктов протеолиза на сосудистую стенку агрегацией и убылью из кровотока тромбоцитов. Тромбоцитопения (определяется подсчетом тромбоцитов) и тромбоцитопатия (выявляется оценкой агрегации тромбоцитов на различные индукторы) при ДВС-синдроме — важнейший фактор кровоточивости.

Патогенез и тяжесть ДВС-синдрома зависит от нарушения микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. Постоянным спутником ДВС-синдрома является шоковое легкое, острая почечная недостаточность и другие органические нарушения. Их развитие связано с массивной блокадой микроциркуляции сгустками фибрина и агрегатами клеток крови, стазом, нарушением гемодинамики.

Классификация стадий ДВС-синдрома в клинической практике — задача сложная, но крайне необходимая для последующей тактики. Различают следующие его стадии: 1 — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов; 2 — переходная, с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах; 3 — гипокоагуляция вплоть до полной несвертываемости крови; 4 — восстановительная (при неблагоприятном течении — фаза осложнений с летальным исходом).

Клиника ДВС-синдрома зависит от течения процесса, и поэтому выделяют: острую, подострую и хроническую формы. Острая форма, продолжительность которой исчисляется часами, реже днями, наблюдается при шоке различной этиологии, эмболии околоплодными водами, преждевременной отслойке плаценты, остром внутрисосудистом гемолизе, осложнениях при операциях, септицемии и др. Подострая — продолжающаяся днями, неделями, иногда месяцами, развивается при злокачественных новообразованиях, миелоидном лейкозе, особенно остром промиелоцитарном лейкозе.

(при неблагоприятном течении — фаза осложнений с летальным исходом).

Клиника ДВС-синдрома зависит от течения процесса, и поэтому выделяют: острую, подострую и хроническую формы. Острая форма, продолжительность которой исчисляется часами, реже днями, наблюдается при шоке различной этиологии, эмболии околоплодными водами, преждевременной отслойке плаценты, остром внутрисосудистом гемолизе, осложнениях при операциях, септицемии и др. Подострая — продолжающаяся днями, неделями, иногда месяцами, развивается при злокачественных новообразованиях, миелоидном лейкозе, особенно остром промиелоцитарном лейкозе, коллагенозах, аллергическом васкулите, амилоидозе, циррозе печени, уремии, вирусных и бактериальных инфекциях, при внутриутробной смерти плода. Хроническая форма может длиться месяцами и годами. Наблюдается при гигантской гемангиоме, массивном кавернозном перерождении сосудов.

Клиника ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания, признаков гемокоагуляционного или смешанного шока (при острых формах), глубоких нарушений всех звеньев гемостаза, тромбозов, геморрагий, гиповолемии, анемии, дисфункции и дистрофических изменениях в органах. Чем острее ДВС-синдром, тем более кратковременна фаза гиперкоагуляции и тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости. Клиническая картина острого ДВС-синдрома складывается из следующих основных компонентов:

а) Гемокоагуляционный шок — обусловлен нарушением микроциркуляции в органах и гипоксией, образованием в крови и поступлением в нее извне токсических продуктов протеолиза. Часто не удается проследить за трансформацией шока, явившегося причиной ДВС-синдрома (септического, травматического, кардиогенного, геморрагического и др.) в гемокоагуляционный, поскольку они сливаются в общий острый срыв гемодинамики с катастрофическим падением артериального и центрального венозного давления, нарушениями микроциркуляции в органах и с развитием их острой недостаточности (острая почечная, гепаторенальная, шоковое легкое и другие). Гемокоагуляционный шок может трансформироваться в геморрагический.

б) Нарушения гемостаза — проходят разные фазы от гипер- до гипокоагуляции. Выявление гиперкоагуляции не требует особых усилий — она обнаруживается уже при извлечении крови из вены, кровь немедленно свертывается в игле или в пробирке (чаще до смешивания с цитратом). В таких случаях из лаборатории поступают данные, что кровь исследовать на свертывание не удастся. Если при взятии крови не было технической ошибки, то ответ сам

ми. имеется умеренная тромбоцитопения, агрегационная функция тромбоцитов снижена.

В гипокоагуляционной фазе резко увеличено тромбиновое время и нарушены в той или иной степени другие параметры коагулограммы — сгустки рыхлые или вообще не образуются. Углубляется тромбоцитопения, этаноловый и протамин-сульфатный тесты становятся отрицательными, часть фибрина свергивается сильным тромбином. Истинной афибриногемии при ДВС-синдроме никогда не бывает, а имеется лишь более или менее выраженная гипофибриногемия. Практически при острых формах ДВС-синдрома концентрация фибриногена в плазме достигает нормального уровня, так как такие формы ДВС встречаются при заболеваниях с повышенным уровнем фибриногена (септицемия, инфаркт миокарда и других органов, беременность с токсикозом, иммунные заболевания). При ДВС-синдроме снижается уровень антитромбина III.

в) Геморрагический синдром — частое и опасное, но далеко не обязательное проявление ДВС. В большинстве случаев он характерен именно для острой его формы. Кровоточивость может быть при этом локального типа, связанная с повреждением или деструкцией в органах и распространенной, обусловленной сдвигами в системе гемостаза. К первой группе относят геморрагии из ран в связи с травмами и хирургическими вмешательствами, послеродовые, послеабортные, маточные кровотечения, из язв желудка. Т.Е. эти кровотечения связаны не только с общими нарушениями гемостаза, но и с местной (органной) патологией.

Общая же кровоточивость характеризуется появлением синяков, кровоподтеков, гематом в коже, подкожной и забрюшинной клетчатке, носовыми, желудочно-кишечными, легочными, почечными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы (мозг, сердце, легкие, матку и др.), диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полости, иногда в перикард.

Патогенез кровоточивости при ДВС-синдроме сложен. В его возникновении существенная роль отводится развитию структурных изменений в микроциркуляторном русле в связи с расстройством циркуляции, тромбированием, агрегацией клеток крови, повреждающим действием гипоксии и др. Второй важнейший фактор — это тромбоцитопения и тромбоцитопатия.

г) Нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией — у разных больных это разные органы мишени. Часто ими являются легкие с последующим развитием легочно-циркуляторной недостаточности — одыш-

иногда в легу жард.

Патогенез кровоточивости при ДВС-синдроме сложен. В его возникновении существенная роль отводится развитию структурных изменений в микроциркуляторном русле в связи с расстройством циркуляции, тромбированием, агрегацией клеток крови, повреждающим действием гипоксии и др. Второй важнейший фактор — это тромбоцитопения и тромбоцитопатия.

г) Нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией — у разных больных это разные органы мишени. Часто ими являются легкие с последующим развитием легочно-циркуляторной недостаточности — одышкой, цианозом, снижением давления кислорода, углекислого газа, появлением отека, инфаркта и т.п. У больных часто обнаруживается особая чувствительность к в/в введению жидкости и массивным переливаниям крови — иногда 200-300 мл жидкости усиливают гипоксию и провоцируют отек легких.

Второе по частоте органное поражение при ДВС-синдроме — это острая почечная недостаточность. Она проявляется снижением диуреза вплоть до полной анурии, появлением в моче белка, цилиндров, эритроцитов, нарушением водно-электролитного баланса и другими факторами.

Реже возникает поражение печени с развитием паренхиматозной желтухи. Чаше наблюдается обратная картина — это развитие ДВС-синдрома при токсических и вирусных гепатитах, циррозе печени.

К органам-мишеням при ДВС-синдроме относятся желудок и кишечник. Это поражение сопровождается глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки, микротромбированием и стазом в сосудах, появлением множественных геморрагий, превращающихся в сплошное геморрагическое пропитывание органов, образование острых эрозий и язв. Они служат источником профузных повторяющихся кровотечений, дающих высокую летальность.

Нарушение церебральной циркуляции, тромбозы и геморрагии в этой области дают разнообразную симптоматику: от головной боли, головокружения, спутанности сознания и обморочных состояний до типичных тромботических или геморрагических инсультов, явлений менингизма.

При подостром и затяжном (хроническом) течении ДВС-синдрома процесс чаще начинается с длительного периода гиперкоагуляции, флeботромбозов с тромбоемболиями и ишемическими явлениями в органах. Затяжной вариант ДВС-синдрома наблюдается при большинстве онкологических, иммунокомплексных и миелолипролиферативных заболеваниях, при сердечной недостаточности, особенно связанной с миокардиопатией, при деструктивно-склеротических процессах в органах, при хроническом гемодиализе, использо-

Определение острого ДВС-синдрома облегчается тем, что при некоторых видах патологии он является единственной формой нарушения гемостаза. Например, при шоках, терминальных состояниях, тяжелых формах сепсиса, массивных травмах и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе ДВС является постоянным компонентом заболевания, его неотъемлемой частью. При всех этих видах патологии ДВС диагностируют одновременно с распознаванием основного заболевания и немедленно начинают его терапию.

Для диагностики ДВС-синдрома, в первую очередь, можно провести ряд относительно простых методик: общее время свертывания крови, протромбиновое и тромбиновое время, показатели паракоагуляционных тестов (этаноловый, протаминсульфатный), количество тромбоцитов. В дальнейшем можно добавить и другие тесты, подтверждающие картину ДВС-синдрома.

В целом же в клинической практике для диагностики ДВС-синдрома необходимо чтобы лаборатория имела возможность поставить следующие тесты: количество тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов, концентрацию фибриногена, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время в плазме, бедной тромбоцитами), время рекальцификации, протромбиновое время, антитромбин III (в плазме бедной тромбоцитами), ПДФ, выявление растворимых мономеров фибрина — этаноловую и протаминсульфатную пробы (в плазме, бедной тромбоцитами), фибринолиз (в плазме бедной тромбоцитами), определение фрагментированных эритроцитов.

При острой форме ДВС-синдрома количество тромбоцитов уменьшается до $150 \times 10^9 / л$ и меньше, концентрация фибриногена до 1,5 г/л и меньше. Активированное частичное тромбопластиновое время до 50 с и более (норма 30-40 с), время рекальцификации до 80 с и более (норма 60-70 с), что связано с потреблением ряда факторов плазмы, а также антитромбиновым и антиполимеразным действием ПДФ.

У больных острой и подострой формами ДВС-синдрома удлиняется протромбиновое время, что связано с потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови, а также действием ПДФ. При острой форме ДВС-синдрома удлиняется тромбиновое время по сравнению с нормальными показателями более чем на 10 с, что обусловлено уменьшением концентрации фибриногена, а также антитромбиновым действием ПДФ.

При исследовании агрегации тромбоцитов с основными биологическими стимуляторами (АДФ, Адреналином, коагагеном) у больных острой и подострой формами ДВС-синдрома обнаруживается выраженная гипоагрегация тромбоцитов. Она является следствием уменьшения количества тромбо-

протромбиновое время, что связано с потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови, а также действием ПДФ. При острой форме ДВС-синдрома удлиняется тромбиновое время по сравнению с нормальными показателями более чем на 10 с, что обусловлено уменьшением концентрации фибриногена, а также антитромбиновым действием ПДФ.

При исследовании агрегации тромбоцитов с основными биологическими стимуляторами (АДФ, Адреналином, коагагеном) у больных острой и подострой формами ДВС-синдрома обнаруживается выраженная гипоагрегация тромбоцитов. Она является следствием уменьшения количества тромбоцитов и транзиторной гипофункцией, обусловленной воздействием на тромбоциты тромбина, АДФ, адреналина, простагландинов и других стимуляторов агрегации, вызывающих дегрануляцию тромбоцитов.

При диагностике ДВС-синдрома важное значение придается выпадению положительных проб на гелеобразование с этанолом и протаминсульфатом. При синдроме ДВС в крови появляются промежуточные продукты превращения фибриногена в фибрин, которые образуют фибриноподобный гель в присутствии перечисленных веществ (так называемое явление паракоагуляции). В норме концентрация этих продуктов настолько мала, что этанол и протаминсульфат не вызывают образование геля (отрицательная проба). Концентрация ПДФ при синдроме превышает 10 мкг/мл, что связано со вторичной активацией фибринолиза и появлением в крови плазмина в концентрации, значительно превышающей нормальную. Нередко это приводит к расщеплению не только фибрина и фибриногена, но и других факторов свертывания крови.

Для быстрой диагностики вторичного фибринолиза одним из оптимальных тестов можно отнести следующий: к нативной крови здорового лица и смеси нативной крови больного и здорового добавляют тромбин и наблюдают за растворением уже образовавшихся сгустков крови. При наличии высокого фибринолиза сверток крови, образовавшийся в смеси крови больного и здорового, растворяется на глазах (тает как сахар в чае), тогда как сверток крови здорового человека не растворяется в течение многих часов.

Специфическим проявлением синдрома ДВС служит микроангиопатическая гемолитическая тромботическая анемия, признаки которой наблюдаются при всех формах этого синдрома. Сущность ее заключается в том, что в сосудах микроциркуляции откладываются нити фибрина, которые повреждают стро-му эритроцитов и затрудняют прохождение последних по капиллярам. В результате этого происходит ускорение разрушения эритроцитов, снижение их

консервированной крови антитромбина III — нет!

Если в условиях лаборатории невозможно поставить все вышеуказанные тесты, то совершенно обязательными для диагностики ДВС-синдрома являются следующие методы: число тромбоцитов, протромбиновое и тромбиновое время, пробы с этанолом и протаминсульфатом, антитромбин III и фибринолиз. Остальные методы могут быть применены как дополняющие и подтверждающие диагнозы.

В каждой специализированной клинике течение ДВС-синдрома (и его терапия соответственно) носят дифференцированный характер.

5.1. ДВС-синдром в клинике внутренних болезней.

ДВС-синдром играет ведущую роль в генезе многих заболеваний внутренних органов. Сюда относятся — коллагенозы, ревматизм, болезнь Шенлейна-Геноха, аллергические состояния, острый и хронический нефрит, острая и хроническая пневмония, бронхиальная астма, атеросклероз, инфаркт миокарда, заболевания паренхимы почек и др.

Клинические проявления ДВС при заболеваниях внутренних органов весьма разнообразны и варьируют в значительных пределах. В одних случаях они протекают скрыто, в других — являются ведущими, и нередко предвещающими исход заболевания.

Можно выделить следующие формы ДВС в клинике внутренних болезней: локальное внутрисосудистое свертывание крови — долипидные стадии процесса атеросклероза, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоартериит, флеботромбоз; рассеянное внутрисосудистое свертывание крови — может протекать остро (анафилактический или кардиогенный шок, реакции на лекарства, пневмококковая септицемия, генерализованный феномен Санарелли-Шварцмана, гиперкатехоламинемия, геморрагический панкреатит, реакция антиген-антитело, подостро-, острый и хронический гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, злокачественные новообразования, некоторые формы лейкоза, стаз, осложнения течения инфаркта миокарда, протезирование клапанов сердца, всасывание продуктов распада гематом, амилоидоз, диабет, введение некоторых препаратов) и хронических (гигантская гемангиома, массивная кавернозная трансформация кровеносных сосудов). В клинике внутренних болезней чаще встречается подострая и хроническая форма ДВС-синдрома. ДВС при них может протекать латентно на протяжении длительного времени. Поэтому тромбозы и геморрагии могут нередко отсутствовать или проявляться очень поздно. Затруднена также и лабораторная

недостаточность, злокачественные новообразования, некоторые формы лейкоза, а так же осложнения течения инфаркта миокарда, протезирование клапанов сердца, всасывание продуктов распада гематом, амилоидоз, диабет, введение некоторых препаратов) и хронических (гигантская гемангиома, массивная кавернозная трансформация кровеносных сосудов). В клинике внутренних болезней чаще встречается подострая и хроническая форма ДВС-синдрома. ДВС при них может протекать латентно на протяжении длительного времени. Поэтому тромбозы и геморрагии могут нередко отсутствовать или проявляться очень поздно. Затруднена также и лабораторная диагностика. Содержание фибриногена и других прокоагулянтов у таких больных может быть в пределах нормы или даже повышено. Диагноз ДВС-синдрома подтверждается наличием фибринмономеров, ПДФ. Так как очень большое количество заболеваний протекает с синдромом ДВС или им осложняется, то разобрать все нозологические формы не представляется возможным. Приведем лишь некоторые из них.

5.1.1. ДВС-синдром при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Анализ летальных исходов с сочетанием геморрагий и с тромбозами показал, что они наблюдаются у 64% больных затяжным септическим эндокардитом. Проявления ДВС-синдрома зависят от активности процесса и стадии недостаточности кровообращения.

Длительность фазы гиперкоагуляции варьирует в значительной степени. В эту стадию нередко возникают тромботические осложнения. Переход фазы гиперкоагуляции в фазу гипокоагуляции и активного фибринолиза клинически проявляется и тромбозами, и геморрагиями. Кровотечения нередко носят генерализованный характер и чаще всего возникают у больных ревматизмом в активной фазе с выраженной недостаточностью кровообращения.

5.1.2. Заболевания печени и ДВС-синдром.

Синдром ДВС принято считать наиболее частой причиной кровоточивости у больных с поражениями паренхимы печени (тяжелая форма болезни Боткина, цирроз, атрофия печени). При поражении печеночных клеток из них освобождаются тромбопластические субстанции, провоцирующие развитие ДВС-синдрома. Существенное значение в реализации ДВС имеет нарушение печеночного клиренса, в связи с чем блокируется удаление активных факторов свертывания крови и ПДФ.

Диагностика ДВС-синдрома при заболеваниях печени крайне сложна ввиду многогранности нарушений гемостаза. Клинически этот синдром проявляется выраженной кровоточивостью. Из лабораторных показателей

зования в костный мозг, образованием антител против тромбоцитов или некоторых прокоагулянтов.

Чаще всего кровотечение связано с ДВС-синдромом. ДВС наблюдается при опухолях простаты, желудка, поджелудочной железы, печени, яичников, почек. Пусковой момент ДВС — попадание в циркуляцию тромбопластических веществ из пораженных опухолевых клеток. Протекает чаще всего подостро, у некоторых длительно и долго носит латентный характер. В таких случаях характерны, как правило, тромбозы и тромбоз флебит.

Стадия гипокоагуляции клинически характеризуется кровоточивостью различной интенсивности. Наблюдаются кровоизлияния на коже, кровотечения из слизистых оболочек, пищевого канала, при порезах и оперативных вмешательствах.

Лабораторная диагностика базируется на основных тестах, характерных для ДВС. Затруднения встречаются при хронических, латентно текущих формах. Количество тромбоцитов, фибриногена и других прокоагулянтов в таких случаях может быть нормальным или даже повышенным. Диагноз подтверждается на основании обнаружения мономеров фибрина, ПДФ.

5.1.4. Гемобластозы и ДВС-синдром.

Причиной ДВС-синдрома при гемобластозах является поступление в кровяное русло тромбопластических субстанций, освобождающихся из лейкоэмических лейкоцитов. Диагностика ДВС при остром лейкозе затруднительна в связи с тем, что геморрагический синдром вообще характерен для гемобластозов и врачи часто расценивают ДВС как кровоточивость иного генеза (тромбоцитопения). Клинические признаки ДВС при лейкозе характеризуются резко выраженной кровоточивостью, появлением мелкоочечных петехий, экхимозов различной величины и обширных гематом на коже, а также обильных кровотечений из слизистых оболочек матки. Часто причиной летальных исходов у больных гемобластозами является кровоизлияние в мозг.

Обычно ДВС-синдром развивается подостро или хронически и чаще всего наблюдается при промиелоцитарном варианте острого лейкоза.

Лабораторные тесты, помогающие распознать ДВС при этих заболеваниях — тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени, снижение концентрации фибриногена, присутствие растворимых комплексов фибрин-мономеров, ускорение фибринолиза, обнаружение ПДФ.

5.1.5. Экзогенные интоксикации и ДВС-синдром.

При отравлении пестицидами, инсектицидами, кислотами и другими веществами происходит развитие ДВС-синдрома, который зависит от дозы

Обычно ДВС-синдром развивается подостро или хронически и чаще всего наблюдается при промиелоцитарном варианте острого лейкоза.

Лабораторные тесты, помогающие распознать ДВС при этих заболеваниях — тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени, снижение концентрации фибриногена, присутствие растворимых комплексов фибрин-мономеров, ускорение фибринолиза, обнаружение ПДФ.

5.1.5. Экзогенные интоксикации и ДВС-синдром.

При отравлении пестицидами, инсектицидами, кислотами и другими веществами происходит развитие ДВС-синдрома, который зависит от дозы и концентрации яда и сопутствующих факторов. Пусковым моментом при отравлении может быть освобождение тромбопластических субстанций в циркулирующую кровь из пораженных органов, тканей, ацидоз, агрегация тромбоцитов, гемолиз или прямая активация свертывания крови.

Клиническая картина синдрома при тяжелом отравлении характеризуется повышенной кровоточивостью (крововыделения на коже, кровотечения из слизистых и пищевого канала) или нарушением функции различных органов и систем в связи с развившимся фибринообразованием в сосудах.

Обращаем внимание на опасность применения препаратов, тормозящих фибринолиз, а также стимулирующих альфа-адренорецепторы, которые могут усугублять развитие ДВС-синдрома.

5.1.6. Острый внутрисосудистый гемолиз и ДВС-синдром.

Наблюдается при многих заболеваниях и патологических процессах: при переливании несовместимой крови (к нему можно отнести любое переливание крови, кроме аутокрови), укусе некоторых видов змей, малярии, болезни Мошковица, Маркиафава-Микелию холодовой и маршевой гемоглобинурии, после приема лекарственных препаратов, отравлении уксусной кислотой, септическом аборте.

При всех этих состояниях часто наблюдаются как тромбозы, так и кровотечения. При гемолизе освобождается из эритроцитов эритроцитин (фосфолипид), обуславливающий формирование протромбиназы и образование тромбина. В его течении различают фазу гипер- и гипокоагуляции.

Заболевание развивается остро, повышается температура, появляется одышка, сильная головная боль, боль в пояснице, резкая боль в животе, тошнота, рвота, иногда понос. Окраска кожи лимонно-желтая или оливково-желтая, быстро нарастает анемия. Характерным признаком гемолитического криза является выделение мочи черного или темно-бурого цвета. В ряде случаев развивается олигоанурия и острая почечная недостаточность. Следствием внутрисосудистого фибринемболизма является мелкоочаговая энцефалопатия,

5.2. ДВС-синдром в педиатрии.

5.2.1. У новорожденных.

Протекает остро и дает летальность до 70-90%. Первое место среди всех причин развития ДВС у новорожденных занимает септицемия. Сюда входят и все осложнения бактериемией и сепсисом в родах. Сепсис нередко дебютирует с такого ДВС-синдрома и последний приводит к молниеносному шоку с дисфункцией жизненно важных органов — легких, почек и др. (т.е. до того как еще проявляются другие признаки септицемии). Поэтому этот дебютный ДВС-синдром вначале не распознается и его связывают часто с болевым шоком или акушерской патологией. С инфекцией связано и большинство случаев злокачественной пурпуры новорожденных.

Кроме того, у новорожденных ДВС-синдром может быть связан с поздними токсикозами у беременных, физиологической незрелостью ретикулоэндотелиальной системы плода, асфиксией, ацидозом, гипотермией, травматическими повреждениями при родах, с отслойкой плаценты и других причин.

В его развитии можно выделить основные стадии: гиперкоагуляцию и внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и других форменных элементов крови (развивается бурно, завершается массивным свертыванием крови, нередко гемокоагуляционным шоком) и гипокоагуляцию — истощение механизмов свертывания крови, а также накопление в крови патологических ингибиторов свертывания крови и агрегации. В связи с этим в первую очередь активируется и истощается не только свертывающая система, но и антикоагулянты, а также плазменные протеолитические системы.

Одним из наиболее частых осложнений, возникающих в период новорожденности, особенно у недоношенных детей, является респираторный дистресс-синдром, патогенез которого связан с ДВС.

Диагностика ДВС-синдрома существенно затруднена у новорожденных тем, что у них можно получить для лабораторной службы мало крови. Поэтому при диагностике этого синдрома можно ограничиться в этом случае рядом тестов определения капиллярной крови: количество тромбоцитов, протромбиновое время, тромбиновое время, тесты паракоагуляции, обнаружение в мазках крови разрушенных эритроцитов.

Для профилактики ДВС-синдрома у новорожденных существенное значение имеет позднее перевязывание пуповины и как можно более раннее грудное вскармливание.

5.2.2. У детей более старшего возраста.

У детей от 2 до 8 лет ДВС-синдром чаще всего протекает по типу

Поэтому при диагностике этого синдрома можно ограничиться в этом случае рядом тестов определения капиллярной крови: количество тромбоцитов, протромбиновое время, тромбиновое время, тесты паракоагуляции, обнаружение в мазках крови разрушенных эритроцитов.

Для профилактики ДВС-синдрома у новорожденных существенное значение имеет позднее перевязывание пуповины и как можно более раннее грудное вскармливание.

5.2.2. У детей более старшего возраста.

У детей от 2 до 8 лет ДВС-синдром чаще всего протекает по типу феномена Санарелли-Шварцмана. Развивается молниеносная пурпура, обычно после перенесенного инфекционного заболевания — скарлатины, гриппа, ветряной оспы, ангины, а в некоторых случаях и после катара верхних дыхательных путей. На коже конечностей появляются симметрично размещенные красно-синие экхимозы. Они быстро сливаются между собой, образуя обширные темно-синие участки, отделяющиеся от здоровой кожи красным краем. Часто поражается также кожа лица, туловища. Характерно толчкообразное быстрое распространение геморрагий. На пораженных участках появляются пузыри, наполненные геморрагической жидкостью. В дальнейшем образуются глубокие язвы и обширные участки некроза, которые могут стать абсолютным показанием для ампутации конечности. Из общих симптомов характерными являются: высокая температура, озноб, рвота, иногда судороги, затемнение сознания, коллапс. В течение нескольких дней может наступить смертельный исход.

При лабораторном обследовании определяются резкая тромбоцитопения, гипофибриногемия, снижение протромбина и других прокоагулянтов.

5.3. ДВС у больных инфекционными заболеваниями.

Возникает как у детей, так и у взрослых. Наиболее часто ДВС наблюдается при менингите и тяжелых формах болезни Боткина, дизентерии, сальмонеллезе, холере, скарлатине, кори, дифтерии, сапе, ветряной оспе, брюшном тифе, рожистом воспалении, гриппе, туберкулезе, лейшманиозе, малярии, острых респираторных заболеваниях, при заражении грибами и др.

Патогенез развития ДВС-синдрома при инфекционных заболеваниях полностью не изучен. Полагают, что важную роль при этом играет реакция антиген-антитело. Существенное значение имеет освобождение в циркулирующую кровь эндотоксинов и продуктов метаболизма бактерий, тромбопластических субстанций из распадающихся форменных элементов крови и пораженных бактериями стенок кровеносных сосудов. Перечисленные факторы

ухудшением состояния больного и характерными для ДВС симптомами. Клиническая картина и лабораторные показатели зависят от остроты и тяжести процесса.

Чаще всего ДВС-синдром развивается у больных при менингококковой септицемии. Основным этиологическим фактором его возникновения при этом заболевании является эндотоксин. Под его действием из лейкоцитов и эндотелиальных клеток происходит выделение тромбопластина.

ДВС-синдром при менингококккемии клинически характеризуется очаговыми кровоизлияниями в кожу, подкожную клетчатку, слизистые оболочки, околоуставные ткани. При хронической форме менингококковой инфекции геморрагии проходят через несколько дней. В некоторых случаях на месте кровоизлияния развивается некроз. Характерна тромбоцитопения, уменьшение содержания фибриногена, протромбина, других прокоагулянтов, а также активация фибринолиза.

При молниеносной форме менингококкоинфекции развиваются кровоизлияния в надпочечники. Чаще всего болеют дети в возрасте от 2 до 15 месяцев. Заболевание начинается остро. Среди полного здоровья быстро повышается температура, появляется бледность, цианоз, рвота, затемнение сознания (вплоть до коматозного состояния). На коже возникают кровоизлияния, начинающиеся с небольших красно-синих петехий с звездчатыми краями и быстро увеличивающихся размеров до величины ладони. В дальнейшем они продолжают сливаться и образуют большие синие-черные пятна. Сопутствующими симптомами являются: резкая головная боль, боль в животе, понос, судороги. Менингеальные симптомы выражены слабо или полностью отсутствуют. Течение заболевания молниеносное, длится в среднем 24 часа.

5.4. ДВС-синдром в хирургии.

В хирургической практике ДВС-синдром очень частое явление. Так, он лежит в основе патогенеза всех видов шока, синдрома длительного раздавливания, при обширных травматических операциях (особенно на легких, предстательной железе), при вмешательствах на сердце, с использованием экстракорпорального кровообращения, при ожоге, желудочно-кишечном кровотечении, остром геморрагическом панкреатите, отторжении трансплантата, перитоните и целом ряде других заболеваний. В хирургической клинике наблюдается в основном острая форма ДВС, однако в некоторых случаях проявления этого синдрома протекают скрыто.

5.4.1. ДВС-синдром при острых заболеваниях органов брюшной полости.

Реальная угроза его возникновения и большая частота осложнений

ния, при обширных травматических операциях (особенно на легких, предстательной железе), при вмешательствах на сердце, с использованием экстракорпорального кровообращения, при ожоге, желудочно-кишечном кровотечении, остром геморрагическом панкреатите, отторжении трансплантата, перитоните и целом ряде других заболеваний. В хирургической клинике наблюдается в основном острая форма ДВС, однако в некоторых случаях проявления этого синдрома протекают скрыто.

5.4.1. ДВС-синдром при острых заболеваниях органов брюшной полости.

Реальная угроза его возникновения и большая частота осложнений может быть при: остром аппендиците, холецистите, острой непроходимости кишок, прободной язве, ущемленной грыже, остром перитоните и в других случаях.

При этих заболеваниях развиваются почти однотипные тромбофибринические состояния: гиперкоагуляция, вызванная повышением ее тромбопластической активности, гиперфибриногенемией, торможением фибринолиза, снижением антикоагулянтной активности крови, повышением агрегационной активности тромбоцитов. Повышение свертываемости крови является цифрической реакцией, сопровождающей все эти состояния, как реакции на действие болезнетворного фактора, не зависящей от локализации воспалительного процесса в органах брюшной полости. Чем сильнее деструктивные изменения в пораженных органах, тем длительнее и интенсивнее протекает воспалительный процесс в них, тем выраженнее тромбофилическое состояние.

Развитие гиперкоагуляции при острой патологии органов брюшной полости можно объяснить многими факторами: боль, шок, интоксикация. При острой непроходимости кишок изменяются физико-химические свойства крови, нарушается кислотно-щелочное равновесие, нарастает содержание двуокси углерода, остаточного азота, повышается вязкость крови.

При остром же панкреатите могут быть как тромботические, так и геморрагические проявления ДВС-синдрома. Ранние стадии острого воспаления поджелудочной железы сопровождаются, как правило, гиперкоагуляцией. Переход острого воспаления железы в гнойный панкреатит сопровождается дальнейшим усилением гиперкоагуляции. Прогрессирование заболевания приводит к образованию в железе очагов некроза, ишемии, развитию геморрагического панкреатита и панкреонекроза. В этот момент уже активируется фибринолиз и появляются ПДФ.

Трипсин в начальных стадиях заболевания, имеющийся в небольших концентрациях, повышает свертываемость крови, в более высоких же (возрас-

кровоточивости ран у лиц, страдающих этими заболеваниями. Кровоточит обычно вся раневая поверхность, возникает при повторных операциях, перевязках, манипуляциях. Подобные реакции описаны при остеомиелитических и кишечных свищах, стафилококковых абсцессах легких, хронической эмпиеме, септическом шоке. На аутопсии в сосудах внутренних органов, наряду с кровоизлияниями, обнаруживаются сгустки фибрина и множественные микротромбы.

Хронические гнойно-септические заболевания, длительно существующие в организме очаги гнойной инфекции и интоксикации пагубно влияют на функциональное состояние печени, кровеносные сосуды, кроветворную функцию костного мозга, несомненно отражаясь на функциональном состоянии системы гемокоагуляции, отдельных ее факторах и компонентах. При этом, наряду с развитием ДВС-синдрома наблюдается снижение синтетической функции печени по отношению к факторам свертывания крови.

Активация фибринолиза при этих заболеваниях является проявлением вторичной реакции организма не только на ДВС, но и на продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Повышенным местным фибринолизом и протеолизом можно объяснить в ряде случаев появление фибринолитических кровотечений при гнойно-септических процессах. Кроме того, при этих заболеваниях развивается тромбоцитопения, снижается функциональная активность тромбоцитов, что способствует развитию кровотечений.

Следовательно, при хронических гнойно-воспалительных септических заболеваниях прокоагулянтное, фибринолитическое, сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза. В случае развития септицемии и бактериального шока развивается ДВС-синдром с коагулопатией потребления и появлением геморрагий. На основании этого коррекция выявленных нарушений свертываемости крови должна быть адекватной и индивидуальной в каждом конкретном случае.

5.4.3. ДВС-синдром при шоке, ожогах и отморожениях.

ДВС-синдром в клинике нередко определяет возникновение таких критических состояний, как "шоковая почка", "шоковое легкое", "шоковая печень". В основе патогенеза этих осложнений лежат распространенное полимикротромбообразование с расстройством микроциркуляции в сосудах жизненно важных органов. Во второй фазе этих состояний могут развиваться и геморрагические осложнения.

Развитие гиперкоагуляции при этих состояниях связано с увеличением в крови содержания адреналина, катехоламинов, попаданием в кровяное

5.4.3. ДВС-синдром при шоке, ожогах и отморожениях.

ДВС-синдром в клинике нередко определяет возникновение таких критических состояний, как "шоковая почка", "шоковое легкое", "шоковая печень". В основе патогенеза этих осложнений лежит распространенное полимикротромбообразование с расстройством микроциркуляции в сосудах жизненно важных органов. Во второй фазе этих состояний могут развиваться и геморрагические осложнения.

Развитие гиперкоагуляции при этих состояниях связано с увеличением в крови содержания адреналина, катехоламинов, попаданием в кровяное русло больших количеств тромбопластина из поврежденных тканей, поступлением в кровь эндотоксина, микроорганизмов. Если причина шока не устранена, то позже развивается коагулопатия потребления с истощением факторов свертывания крови, тромбоцитов, повышением фибринолитической активности крови.

При ожогах и отморожениях также создаются условия для внутрисосудистого свертывания крови, агрегации ее клеток, фибринации и множественного тромбообразования в сосудах пораженной части тела. В более поздний период при этих состояниях развивается гипокоагуляция такого же происхождения как и при шоке.

5.4.4. ДВС-синдром во время наркоза, операций и в послеоперационный период.

Наряду с основной патологией, само оперативное вмешательство, наркоз, кровопотеря, гемотрансфузии вызывают развитие ДВС-синдрома.

Болеутоляющие наркотические вещества (морфий, промедол и др.) и холиноблокирующие препараты (атропин и т.п.) повышают свертывания крови. Аналогично действуют миорелаксанты. Комбинированный эндотрахеальный наркоз также вызывает активацию свертывания крови.

Кроме того, в ходе операции помимо наркоза, имеют место и другие факторы (повреждение тканей, кровопотеря, нарушение гемодинамики и др.), оказывающие существенное влияние на тромбообразование. Особенно высокий потенциал возникает при операциях на органах брюшной полости, в послеоперационном периоде. Причем независимо от исходного состояния системы гемокоагуляции развивается ДВС-синдром по типу подострого.

Кровотечения при многих оперативных вмешательствах могут быть связаны с действием местных "тканевых факторов", богатых, в частности, фибринолитическими субстанциями (легкое, матка, предстательная и щитовидная железа, мочевой пузырь, почки).

нарушения и ДВС-синдром являются единым патологическим процессом с общими клиническими проявлениями. "Срыв" существующих защитно-приспособительных реакций организма, направленных на восстановление нарушенного капиллярного кровотока, или их блокада, обусловленная основным заболеванием или операционной травмой, могут привести к декомпенсированному течению ДВС с возникновением тяжелых повреждений внутренних органов и нарушением их жизненно важных функций.

Указанные нарушения гемокоагуляции, реологии и микроциркуляции после операций клинически проявляются острой недостаточностью легких и пневмонией, острой недостаточностью почек в виде олигурии, анурии, азотемии, острой недостаточностью печени и др.

Учитывая, что все эти реакции носят вторичный характер, профилактические мероприятия следует направлять на радикальное и своевременное лечение основного заболевания послеоперационного осложнения, индуцирующего развитие ДВС-синдрома.

ДВС играет также существенную роль и в патогенезе синдрома раздавливания тканей. Во время компрессии и особенно в первые часы после нее резко повышается коагуляция крови.

5.5. ДВС-синдром в акушерско-гинекологической практике.

Чаще всего он возникает при септицемии, преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами, внутриутробной гибели плода, предлежании плаценты, ручном отделении плаценты, при кесаревом сечении, иногда при нормальных родах.

Патогенетическими механизмами его возникновения являются: активация системы свертывания крови тканевым тромбопластином, околоплодными водами, бактериальным эндотоксином, ядами, вирусами; повреждение стенок кровеносных сосудов и активация плазменных систем (свертывающей, калликреиновой, кининовой), комплексом антиген-антитело, другими путями.

5.5.1. ДВС-синдром при позднем токсикозе беременности.

При исследовании жизненно важных органов при патологоанатомическом вскрытии больных, умерших от эклампсии, обнаружено, что наиболее часто повреждается у них печень, в синусоидах которой обнаруживается большое количество фибриновых микротромбов. Нарушается по тем же причинам функция почек, легких и других органов. Фибриноидный материал происходит из тромбов, образующихся в материнском кровотоке. Синцитиотрофобласт при этом играет роль сосудистого эндотелия, в месте

антитело, другими путями.

5.5.1. ДВС-синдром при позднем токсикозе беременности.

При исследовании жизненно важных органов при патологоанатомическом вскрытии больных, умерших от эклампсии, обнаружено, что наиболее часто повреждается у них печень, в синусоидах которой обнаруживается большое количество фибриновых микротромбов. Нарушается по тем же причинам функция почек, легких и других органов. Фибриноидный материал происходит из тромбов, образующихся в материнском кровотоке. Синцитиотрофобласт при этом играет роль сосудистого эндотелия, в месте его малейшего повреждения происходит тромбообразование.

Морфологическим субстратом для развития ДВС-синдрома у женщин при эклампсии являются измененные почки, печень, легкие, мозг, плацента.

К клиническим проявлениям ДВС-синдрома следует отнести при преэклампсии и эклампсии микроангиопатическую анемию, связанную с гемолизом эритроцитов. Характерным гемостазиологическим симптомом синдрома является тромбоцитопения, появление ПДФ, уменьшение уровня антитромбина III.

Длительное течение ДВС-синдрома у больных является одной из причин интервиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока и возникновения фетоплацентарной недостаточности.

5.5.2. ДВС-синдром при септических состояниях в акушерстве.

Он наблюдается при септическом аборте, хориоамнионите, мастите, перитоните после кесарева сечения, осложнениях течения беременности. Фоном, благоприятствующим развитию септического шока, является осложнение течения беременности, обусловленное поздним токсикозом, невынашиванием беременности, экстрагенитальными заболеваниями (печени, почек, сердца, легких), преждевременные роды, геморрагический синдром, наличие врожденных или приобретенных иммунологических дефектов и др.

Частота септического шока находится в тесной зависимости от возбудителя септического процесса. В последние годы возросло число случаев сепсиса, вызванного антибиотикоустойчивыми штаммами стафилококков и грам-отрицательной флорой. Наиболее часто септический шок вызывают организмы, продуцирующие эндотоксин.

При изучении системы гемостаза у больных септическим шоком обнаруживается различная степень выраженности ДВС-синдрома. Наиболее характерными признаками нарушений свертываемости крови является увеличение в крови растворимых комплексов мономеров (фибрина) (этаноловая

выраженности вплоть до коагулопатии потребления. Гиперкоагуляция и ниперагрегация у таких больных может быть скрыта и требуется специальная методика их выявления.

Основным клиническим критерием диагностики септического шока является внезапное падение артериального давления без внешней кровопотери и признаков внутреннего кровотечения. Кроме того, у таких больных проявлениями бактериемии будут: повышение температуры, гипотония, дыхательные расстройства, вплоть до выраженной дыхательной недостаточности, нарушение сознания, олигурия, азотемия, желудочно-кишечные расстройства, снижение массы тела.

Несомненным клиническим признаком ДВС-синдрома при септическом шоке будет кровоточивость в одном или нескольких местах (в месте укола, из матки, из поврежденных при операциях тканей), наличие пурпуры, кровоподтеков. Геморрагический некроз кожи лица, синюшность кожи рук, ног, носа, щек, ушей. Поражения мозга могут сопровождаться нарушением сознания, развитием комы; поражения легких — одышкой, нарушением газообмена; кожи — пурпурой, кровоподтеками; почек — олигурией или анурией; мышц — сильными болями.

Важнейшей клинической особенностью синдрома ДВС может быть необъяснимое развитие клинической картины шока без явного тяжелого кровотечения. Следует помнить, что шок при этом развивается в результате повреждения тромбоцитов, активации кининов, влияния ПДФ и депонирования крови и плазмы в системе воротной вены, спланхической системе, пораженной ткани и серозных полостях. Точная диагностика паталогического внутрисосудистого свертывания крови возможна лишь при своевременном лабораторном исследовании состояния системы гемостаза. Важное значение имеет время диагностики ДВС-синдрома. При нем характер нарушений непрерывно меняется, и в отличие от наследственных изменений свертываемости крови они могут успеть исчезнуть к моменту взятия крови для исследования. В связи с этим результат исследования должен оцениваться с позиции клинической картины. На однократное исследование или, что еще хуже, на оценку одного показателя полагаться нельзя. Необходим минимальный хотя бы набор тестов, позволяющих судить о состоянии основных звеньев системы гемостаза. Методы исследования, которые могут трактоваться только через 12-24 часа, в этой ситуации не пригодны.

Непосредственной причиной гибели при септическом шоке является остро развивающаяся почечная и легочная недостаточность, нарушение

матери кровью, эти могут успеть исчезнуть к моменту взятия крови для исследования. В связи с этим результат исследования должен оцениваться с учетом всей клинической картины. На однократное исследование или, что еще хуже, на оценку одного показателя полагаться нельзя. Необходим минимальный хотя бы набор тестов, позволяющих судить о состоянии основных звеньев системы гемостаза. Методы исследования, которые могут трактоваться только через 12-24 часа, в этой ситуации не пригодны.

Непосредственной причиной гибели при септическом шоке является остро развивающаяся почечная и легочная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, а также тромбозы внутренних органов.

5.5.3. ДВС-синдром при эмболии околоплодными водами.

Эмболия околоплодными водами является одной из наиболее опасных причин шока и выраженных нарушений гемостаза в акушерской практике. До последнего времени установление четкого диагноза эмболии околоплодными водами основывалось на патолого-анатомическом обнаружении составных частей околоплодной жидкости в капиллярах легких матери. Можно предположить, что частота этой патологии еще больше по сравнению с известными случаями при гипотонии матки и выраженных нарушениях свертываемости крови не всегда можно определить составные части околоплодных вод и подтвердить диагноз эмболии.

Проникновение околоплодных вод в кровотоки матери сопровождается зябкостью, ознобом, повышенной потливостью, возбуждением, кашлем, рвотой, судорогами. После этого развиваются главные симптомы: загрудинные боли, цианоз, острая сердечно-сосудистая недостаточность, кровотечения и кровоточивость, кома. Шоковое состояние может закончиться остановкой сердечной деятельности и дыхания. Если больным удастся пережить острую фазу шоку, то в течение последующих 30 минут и позже развивается тяжелое нарушение гемостаза, которое клинически выражается несвертываемостью. Особенно это проявляется после опорожнения матки. Геморрагический диатез на этом этапе характеризуется кровоточивостью из десен, из мест пункций, петехиальными кровоизлияниями. В большинстве случаев больные умирают в течение 2-4 часов на фоне необратимых изменений, обусловленных комбинацией кардиогенного и геморрагического шока.

Основными признаками ДВС-синдрома при эмболии околоплодными водами являются сердечно-сосудистая недостаточность, шок, гипоксия, а также прямое тромбoplastическое влияние околоплодных вод на систему гемостаза. При этом происходит внутрисосудистая активация клеточных и

коагулопатия и тромбоцитопения могут стать основными причинами массового кровотечения, шока и гибели больной.

Наиболее частыми входными воротами для проникновения околоплодных вод являются плацентарная площадка, что бывает при разрыве матки, предлежании плаценты, преждевременной отслойке плаценты. К факторам, предрасполагающим к возникновению эмболии, следует отнести бурную родовую деятельность, чрезмерную стимуляцию сократительной функции матки окситотическими веществами, наличие мекония в околоплодных водах, амниоцентез, многоплодную беременность, внутриутробную смерть плода.

Важным диагностическим мероприятием, без которого немыслима эффективная интенсивная терапия эмболии околоплодными водами, является исследование системы гемостаза. Если его удастся провести при первых же признаках эмболии, то, как правило, обнаруживаются явления гиперкоагуляции и гиперагрегации. Синдром ДВС носит сверхострый характер и обнаружение его первой фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции. Появляющиеся ПДФ ингибируют сократительную деятельность матки, т.е. выраженность ДВС определяет гипотонию матки. Генез кровотечений при эмболии околоплодными водами обусловлен ДВС-синдромом.

Диагностика тромбоза эмболии в клинике зачастую опаздывает. Такие формы акушерской патологии как преждевременная отслойка плаценты, разрывы матки, предлежание плаценты сопровождаются эмболией околоплодными водами значительно чаще, чем их диагностируют морфологически и клинически. Специфическим морфологическим признаком ДВС-синдрома в этих случаях является обнаружение участков кровоизлияний и тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микрососудах легких, печени, почек.

5.5.4. Роль ДВС-синдрома в акушерских кровотечениях.

Акушерские кровотечения являются серьезной проблемой, приводящей к летальности. Среди многочисленных случаев акушерских кровотечений врач чаще всего оценивает их как гипотонические, в то время как кровотечения вследствие нарушений гемостаза встречаются значительно чаще. В ряде случаев нарушения гемостаза развиваются до массивного кровотечения и провоцируют его. Поэтому выделить коагулопатические кровотечения в особую группу нецелесообразно. Надо ломать точку зрения, бытующую в практике, что нарушения гемостаза возникают преимущественно на фоне уже развившегося кровотечения, т.е. имеют якобы "вторичный" генез.

Острая форма ДВС с потреблением факторов свертывания крови и

к летальности. Среди многочисленных случаев акушерских кровотечений врач чаще всего оценивает их как гипотонические, в то время как кровотечения вследствие нарушений гемостаза встречаются значительно чаще. В ряде случаев нарушения гемостаза развиваются до массивного кровотечения и провоцируют его. Поэтому выделить коагулопатические кровотечения в особую группу нецелесообразно. Надо ломать точку зрения, бытующую в практике, что нарушения гемостаза возникают преимущественно на фоне уже развившегося кровотечения, т.е. имеют якобы "вторичный" генез.

Острая форма ДВС с потреблением факторов свертывания крови и дальнейшим возникновением маточного кровотечения может развиваться при длительном и тяжелом токсикозе, хронической инфекции, антенатальной гибели плода, на фоне наследственных и врожденных дефектов гемостаза и в других случаях, т.е. нарушения гемостаза могут быть нередко первичными. Поэтому если профилактика кровотечений в акушерской клинике направлена в основном на предупреждение гипотонических кровотечений, то это заблуждение. Наиболее опасные массивные кровопотери возникают в меньшей степени от гипотонии матки, в большей по другим причинам, среди которых ведущим является ДВС.

Если умеренные акушерские кровотечения возникают, как правило, в результате нарушения сократительной деятельности матки, то массивные наиболее часто являются результатом отслойки или предлежания плаценты. Реже они встречаются при гипотонии матки, после шока, при мертвом плоде. Исходя из этого, профилактику таких кровотечений при этих состояниях окситотическими препаратами нельзя назвать оправданной. Основной задачей в борьбе с кровотечением является борьба с ним до возникновения геморрагического шока, так как изменения макро- и микроциркуляции в процессе последнего вовлекают в патологический процесс важнейшие системы организма.

При предлежании плаценты наибольшую опасность представляет нарушение сократительной деятельности матки и вторичные изменения гемостаза. Нарушения сократительной деятельности матки обусловлены не только гипотонией, но и внутриматочной эмболией, попаданием в кровяное русло матки элементов околоплодных вод, которые появлением ПДФ усиливают гипотонию матки. Полное предлежание плаценты является абсолютным показанием к кесареву сечению до начала кровотечения. Возникающие после этой операции кровотечения следует рассматривать как коагулопатические.

При отслойке нормально расположенной плаценты, в основе которой

кровотечению. Последнее может быть связано с активацией фибринолитической (реакции, направленной на восстановление проходимости сосудов и лизиса тромбов фибрина). Появляющиеся при этом ПДФ не только являются антикоагулянтами антитромбинового действия, но и приводят к блокированию сократительной деятельности матки, вызывая ее гипотонию.

5.6. ДВС-синдром в стоматологии.

В работах П.П.Беликова (1970), Б.И.Кузника и соавторов (1970-1986), Пинелиса И.С. (1977), В.П.Мищенко и соавторов (1975-1985), Ю.К.Сахарова (1977-1980), Ю.И.Силенко (1980-1995), В.Н.Соколоенко (1992-1995) и других показано, что слюна и слюнные железы содержат факторы свертывания крови и фибринолиза, которые выполняют не только важную физиологическую роль в полости рта, но и принимают участие в воспалительных, репаративных процессах как в самой полости, так и слюнных железах.

Физиологическая роль факторов гемокоагуляции и фибринолиза слюны заключается в том, что она, омывая слизистую ротовой полости, способствует местному гемостазу. Хорошо известно, что ранения слизистой полости рта возникают ежедневно во время приема пищи и возможность повреждения кровеносных сосудов этого отдела пищеварительного тракта чрезвычайно велика. Однако кровотечения в полости рта быстро останавливаются за счет наличия в слюне активных прокоагулянтов, и в первую очередь, тромбопластина. Высокая регенеративная способность слизистой полости рта при мелких травмах в физиологических условиях во многом обусловлена действием фибринолитических компонентов в слюне, которые способствуют очищению слизистой от фибринозных налетов и слущивающихся эпителиальных клеток.

При воспалительных процессах в полости рта увеличивается стимулирующее влияние слюны на свертываемость крови и фибринолиз (пародонтоз, переломы челюстей, острые воспаления слизистой, вызванные действием химических веществ, стоматиты, черепно-мозговые травмы, хирургические вмешательства в полости рта и др.). Усиление коагулирующей активности слюны при воспалительных состояниях слизистой полости рта и слюнных желез способствует местному гемостазу, в результате чего образуется фибрин, способствующий заживлению раневой поверхности. Однако эта реакция не должна носить чрезмерный характер, так как усиленное фибринообразование может явиться нежелательным явлением, нарушающим питание воспаленного участка тканей и способствующим росту микрофлоры в нем. Повышение же фибринолитических свойств

действием химических веществ, стоматиты, черепно-мозговые травмы, хирургические вмешательства в полости рта и др.). Усиление коагулирующей активности слюны при воспалительных состояниях слизистой полости рта и слюнных желез способствует местному гемостазу, в результате чего образуется фибрин, способствующий заживлению раневой поверхности. Однако эта реакция не должна носить чрезмерный характер, так как усиленное фибринообразование может явиться нежелательным явлением, нарушающим питание воспаленного участка тканей и способствующим росту микрофлоры в нем. Повышение же фибринолитических свойств слюны при этом имеет важное значение, так как способствует очищению тканей от различных продуктов распада и фибриновых налетов. Вместе с тем, резкое повышение фибринолитических свойств слюны может играть и отрицательную роль, приводя к преждевременному удалению фибрина и тем самым значительно замедляя заживление воспаленной (раневой) поверхности.

В случае повреждения тканей самих слюнных желез возможно попадание продуктов ее разрушения в кровотоки и все это является фактором развития ДВС-синдрома. Такие реакции в полости рта, в том числе и связанные с воспалением тканей слюнных желез, протекают как реакции Арцуса, Санарелли-Шварцмана, которые являются типичными вариантами ДВС-синдрома.

Лабораторная диагностика такого ДВС-синдрома ничем не отличается от других его видов, при других патологиях. А вот в лечении здесь помимо общих (организменных) воздействий должны иметь место и локальные (местные) виды терапии.

5.7. Принципы лечения ДВС-синдрома.

Эти принципы достаточно убедительно изложены в трудах известных клиницистов-гемостазиологов З.С.Баркагана (1988) и В.Г.Лычева (1993). Попытаемся вкратце изложить некоторые общие принципы лечения и профилактики ДВС-синдрома с этих позиций. Ранее нами уже было показано, что ДВС-синдром — это неспецифический синдром, или “вторая болезнь”, так как он формируется в результате первичного основного заболевания, травмы или какой-либо другой патологической ситуации. В связи с этим одним из основных принципов терапии является лечение (устранение) первичной клинической патологии, вызвавшей ДВС. Эти мероприятия могут уже сами по себе значительно ослабить, а иногда и вообще полностью купировать ДВС-синдром. Однако надо помнить, что назначаемые средства и мероприятия могут влиять на те системы, от

эффект может оказать ряд лекарственных препаратов — некоторые антибиотики (большие дозы ризгоницина, пенициллина, гентамицина и др.), кортикостероиды, эстрогенно-прогестивные препараты, высокомолекулярные декстраны, жировые эмульсии, концентраты факторов свертывания крови и другие.

Большая осторожность должна быть проявлена при необходимости проведения различных, даже простейших оперативных вмешательств и манипуляций. Их можно производить только в условиях коррекции ДВС-синдрома и вызвавшей его причины, с минимальной травматизацией тканей, тщательным местным гемостазом и мониторингом основных параметров коагулограммы. Однако, описана и чрезмерная медлительность в принятии решений, особенно при острых манифестирующих формах ДВС, развертывающейся картине шока и т.п. В подобных urgentных ситуациях важнейшим и решающим принципом (в особенности на первых этапах лечения) является борьба с шоком и связанными с ними нарушениями жизненно важных функций. Параллельно с этими мероприятиями следует всегда осуществлять интенсивную терапию ДВС-синдрома, так как известно, какие тесные причинноследственные взаимоотношения существуют между ним и шоком. Кроме того, ряд препаратов (антиагреганты, периферические альфа-адреноблокаторы, средства улучшающие реологические свойства крови) одинаково успешно применяются как при ДВС-синдромах, так и при шоках различного происхождения в связи с тем, что при этих видах патологии наиболее важные, нередко катастрофические события разворачиваются в зоне микроциркуляции.

Формирование и дальнейшее развитие ДВС-синдрома во многом обусловлено срывом и прогрессирующим истощением антикоагулянтного звена системы гемостаза — антитромбина III, протеина С, компонентов фибринолитической системы и некоторых других факторов. Другими словами, развивается картина плазменного протеолитического “взрыва”, в который оказываются вовлеченными практически все плазменные протеолитические системы организма, что и приводит к их полному разбалансированию.

В связи с этим логичным и патогенетически обоснованным видится терапевтический подход, основанный на принципе заместительного введения в организм истощившихся компонентов. Оптимальным препаратом в подобных ситуациях является свежемороженая плазма! В ней в естественном, сбалансированном варианте и в достаточной концентрации сохраняются все необходимые компоненты. Оптимальные соотношения в ней субстратных факторов, активаторов и ингибиторов плазменных протеолитических систем может позволить скорректировать развившийся в

оказываются вовлеченными практически все плазменные протеолитические системы организма, что и приводит к их полному разбалансированию

В связи с этим логичным и патогенетически обоснованным видится терапевтический подход, основанный на принципе заместительного введения в организм истощившихся компонентов. Оптимальным препаратом в подобных ситуациях является свежемороженая плазма! В ней в естественном, сбалансированном варианте и в достаточной концентрации сохраняются все необходимые компоненты. Оптимальные соотношения в ней субстратных факторов, активаторов и ингибиторов плазменных протеолитических систем может позволить скорректировать развившийся в организме дисбаланс данных систем. При этом объем трансфузий тем больше, чем острее развитие и тяжелее проявление ДВС-синдрома.

Другим важным положением терапии ДВС-синдрома является то, что во всех его стадиях, даже в фазе выраженной гипокоагуляции, в кровотоке отмечается циркуляция активированных факторов свертывания крови, что вызывает необходимость проводить заместительную терапию под прикрытием гепарина! В свою очередь назначение одного гепарина малоэффективно в связи с развитием при ДВС феномена гепаринорезистентности из-за снижения антитромбина III, его качественных дефектов и ряда других причин. Поэтому гепарин необходимо вводить в комплексе со свежемороженой плазмой.

На всех этапах развития ДВС-синдрома имеет место активация тромбоцитарного звена гемостаза — внутрисосудистая агрегация, сладж-синдром, нарушение микроциркуляции — это требует назначения препаратов антиагрегатного действия и влияющих на реологию.

Большое значение в развитии ДВС-синдрома может иметь блокада системы мононуклеарных фагоцитов. Частичное деблокирование ее будет происходить и при вышеуказанных методах терапии ДВС-синдрома, но лучше подключить к деблокации системы мононуклеарных фагоцитов и детоксикации организма наиболее простой и безопасный и, в то же время, эффективный метод в подобных случаях — это плазмаферез. Особо важное значение приобретает его применение при развитии некоторых форм гепаринорезистентности, обусловленных накоплением в кровотоке белков "острой фазы" воспаления, циркулирующих иммунных и других крупномолекулярных комплексов, а также при синдроме длительного раздавливания, тяжелой интоксикации различного происхождения. Важное дополнительное

истощающихся в ходе ДВС-синдрома, однако этот эффект проявляется лишь с увеличением объема трансфузий свежезамороженной плазмы до 10–15 мл/кг и более. Таким образом, использование небольших доз гепарина по указанной методике позволяют добиться хорошего эффекта при значительном сокращении объема переливаемой свежезамороженной плазмы, что имеет большое значение как для больного в связи с уменьшением риска различных трансфузионных осложнений, так и выгодно с точки зрения экономии самого препарата.

Необходимо отметить, что заместительную терапию свежезамороженной плазмой следует производить всегда струйно с целью наиболее быстрого нарастания в крови уровня антитромбина III. Применение гепарина осуществляют в виде постоянных инфузий (от 400–500 до 2000 ЕД/ч и более) п/к, в/в или комбинированным способом. При последнем способе первое введение гепарина обычно в дозе от 2,5 до 1000 ЕД производят в/в в сочетании с трансфузией свежезамороженной плазмы, а последующие через равные промежутки времени — п/к. Конечно, этот вид терапии требует динамического контроля за уровнем антитромбина III.

Потребление антитромбина III при ДВС-синдроме является одной из важнейших общих закономерностей и наиболее частой причиной резистентности больных к гепарину. При ее развитии применение гепарина у больных ДВС-синдромом может быть неэффективным. Понимание этого принципиально важного положения позволяет применять правильные рациональные способы борьбы с ДВС-синдромом.

Дефицит антитромбина III может быть не только в связи с его потреблением в результате внутрисосудистого свертывания крови, но и под воздействием самого гепарина при в/в его введении (З.С. Баркаган, В.Г. Лычев, 1982; В.Г. Лычев, 1993), в результате чего может быть развитие даже рикошетных тромбозов (З.С. Баркаган, 1988). Поэтому динамический контроль за уровнем антитромбина III в процессе гепаринотерапии и своевременная коррекция его дефицита с помощью трансфузии свежезамороженной плазмы позволяют в большинстве случаев избежать подобных осложнений и успешно справиться с ДВС-синдромом. Особенно если своевременно подключить введение дезагрегантов, способствующих прекращению внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и образованию в циркулирующей крови фибрин-мономерных комплексов.

Потеря уровня антитромбина III может быть и при массивной проте-

В.Г.Лычев, 1988; В.Г.Лычев, 1993), в результате чего может быть развитие даже рикетсиозных тромбозов (З.С.Баркаган, 1988). Поэтому динамический контроль за уровнем антитромбина III в процессе гепаринотерапии и своевременная коррекция его дефицита с помощью трансфузий свежезамороженной плазмы позволяют в большинстве случаев избежать подобных осложнений и успешно справиться с ДВС-синдромом. Особенно если своевременно подключить введение дезагрегантов, способствующих прекращению внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и образованию в циркулирующей крови фибрин-мономерных комплексов.

Потеря уровня антитромбина III может быть и при массивной протенурии (например, при нефротическом синдроме, нефропатии беременных, у больных системной красной волчанкой и др.). Терапия гепарином в сочетании с трансфузиями плазмы и антиагрегантов может в этих случаях быть недостаточной и тогда необходимо добавочное применение кортикостероидов.

Иногда гепаринрезистентность проявляется на почве иммунокомплексных заболеваний (геморрагический васкулит, системная красная волчанка и др.), дис- и парапротсинемий, тяжелых воспалений с выплыванием в крови белков "острой фазы" воспаления и т.п. В их основе лежит нарушение взаимодействия антитромбина III и гепарина (конкурентное связывание). В этих случаях эффективным является плазмаферез.

Применение гепарина возможно и при выраженной кровоточивости во время ДВС-синдрома. Например, в случаях развития ДВС-синдрома и наличия локальных причин кровоточивости (раны, травмы, роды, операции). В этих случаях В.Г.Лычев (1993) предлагает следующий принцип терапии ДВС-синдрома: в наиболее остром периоде (первые 4-5 часов от момента клинических проявлений) целесообразно введение небольших доз гепарина — 1000-1200 ЕД/ч, доза в/в вводимого гепарина не более 450-500 ЕД/ч, что позволяет значительно сократить общую кровопотерю, уменьшить число и тяжесть опасных осложнений. Последующие введения гепарина и других препаратов производится в соответствии с результатами динамического исследования системы гемостаза.

При всех видах ДВС-синдрома, при которых на первый план выступили тяжелые геморрагические проявления, наибольший терапевтический эффект получали от применения больших доз трасилола (10-5 ЕД и более) (В.Г.Лычев, 1993), в сочетании с малыми дозами гепарина. Эти приемы терапии с использованием антипротеаз эффективны еще и потому, что они

аналогов хороший эффект может быть получен с помощью трансфузий свежзамороженной плазмы, но в дозировках, значительно превышающих описанные выше. В таких случаях требуется массивное переливание до 1,5-2,0 л такой плазмы за короткий промежуток времени.

Коррекционно-заместительная терапия свежзамороженной плазмой в сочетании с гепарином является высокоэффективным средством борьбы с ДВС-синдромом различного генеза. Однако надо признать, что на активность плазминогена и других компонентов фибринолитической системы она оказывает существенно меньшее влияние. Если же у больного доминируют массивные тромботические, тромбоэмболические проявления и тяжелые нарушения функций органов ишемического характера, то необходимо применение тромболитической терапии. Для достижения такого эффекта необходима заместительная терапия свежзамороженной плазмы и прерывистое введение небольших доз препаратов. Обычно вводится струйно 400-600 мл свежзамороженной плазмы с 5000-10000 ЕД гепарина, после чего производится капельная в/в инфузия стрептокиназы (стрептазы или др. аналогов) в дозе 500 000 ЕД. Примерно такая же доза плазмы вводится в дальнейшем перед каждым введением тромболитического препарата (естественно под контролем уровня плазминогена и других параметров).

5.8. Дифференцированные подходы к лечению ДВС-синдрома.

Из вышеизложенного следует, что при ДВС-синдроме необходимо использование как общих терапевтических концепций, основанных на наиболее существенных общих закономерностях в его патогенезе, так и частных, но важных отличительных особенностей различных его клинико-патогенетических вариантов, требующих соответственно и разных подходов в их лечении.

К одному из них относится закономерное истощение и срыв основных противосвертывающих механизмов — антитромбина III, протеина С, плазминогена и других компонентов. Этот механизм истощения наблюдается при любом клинико-патогенетическом варианте ДВС-синдрома, независимо от множества этиологических и пусковых факторов.

Инфузия свежзамороженной плазмы с одновременным введением гепарина существенно увеличивают эффективность лечения, так как гепарин переводит антитромбин III в форму антикоагулянта немедленного действия. Поступление комплекса антитромбин III-гепарин в готовом виде способствует быстрому торможению и обрыву внутрисосудистого свертыва-

К одному из них относится закономерное истощение и срыв основных противосвертывающих механизмов — антитромбина III, протейна С, плазминогена и других компонентов. Этот механизм истощения наблюдается при любом клинико-патогенетическом варианте ДВС-синдрома, независимо от множества этиологических и пусковых факторов.

Инфузия свежезамороженной плазмы с одновременным введением гепарина существенно увеличивают эффективность лечения, так как гепарин переводит антитромбин III в форму антикоагулянта немедленного действия. Поступление комплекса антитромбин III-гепарин в готовом виде способствует быстрому торможению и обрыву внутрисосудистого свертывания крови. Такая коррекционно-заместительная терапия свежезамороженной плазмой (в среднем 6-12 мл/кг) с гепарином (15000-25000 ЕД/сут), а также дополнительное введение антиагрегантов эффективно влияет на ключевые механизмы развития ДВС-синдрома.

Однако, при некоторых вариантах ДВС-синдрома с учетом преобладания тех или иных этиопатогенетических факторов и ведущих клинических симптомов можно разграничить по меньшей мере 3 основных клиникопатогенетических варианта, каждому из которых должна соответствовать наиболее рациональная терапевтическая комбинация (В.Г. Лычев, 1993). Так, при ведущих клинических проявлениях, приводящих к нарушению функции шок-органов и умеренной геморрагии, где преобладающими механизмами нарушений будут выраженное истощение противосвертывающих механизмов, рациональный комплекс терапии должен включать: свежезамороженную плазму, гепарин и антиагреганты.

В случае выраженного геморрагического синдрома (неудержимые кровотечения), с преобладанием фибринолиза (местного или общего) над образованием тромбина, наиболее рационально будет использовать такую комбинацию: большие дозы антипротсаз, мини-дозы гепарина и свежезамороженная плазма, антиагреганты.

В третьем варианте, при массивных локальных тромбозах и/или тромбоземболиях, где преобладающим механизмом будет недостаточность фибринолитических компонентов, тактика лечения должна сводиться к следующей комбинации: тромболитики, свежезамороженная плазма (прерывистый режим введения), гепарин и антиагреганты.

Естественно, что во всех случаях такой базисной комбинации, направленной на борьбу с ДВС-синдромом должны проводиться все

оперативных вмешательств, тщательным местным гемостазам, использование атромбогенных материалов при протезировании сосудов, клапанов сердца и других, использовании шовного материала. Важное значение имеет также уменьшение объемов крови, используемых в аппаратах для гемодиализа, искусственного кровообращения, карбогемосорбции, снижение сроков проведения процедур и всех других условий, уменьшающих степень контакта, травматизации эритроцитов и других клеток. В акушерстве и гинекологии — это уменьшение числа аборт (даже обычные аборты иногда сопровождаются развитием ДВС-синдрома), ранняя диагностика и выбор наиболее рационального варианта родоразрешения. Частота и тяжесть развития ДВС-синдрома зависит от уровня организации и качества соответствующих медицинских служб.

Важное значение имеет знание и практика современных подходов к проблеме трансфузиологии. Принципы современной трансфузиологии — это: проведение компонентной терапии, отказ от больших по объему гемотрансфузий, широкое использование кровезаменителей. Необходимо помнить, что реополиглокин и другие низкомолекулярные декстраны потенцируют действие друг друга, других препаратов, например антиагрегантов (трентала, дипиридамола и т.п.) и особенно — гепарина. При таком комбинированном лечении дозу его надо уменьшать в 1,5 раза. Если организм имеет кровопотерю до 1000 мл при исходно нормальных параметрах гемоглобина и отсутствии угрозы повторного кровотечения заместительная трансфузионная терапия неуместна (В.М.Климанский, 1978). Исключение здесь могут составить лишь лица пожилого возраста и те, которые весьма чувствительны к гипоксемии.

Простые, на первый взгляд, оперативные вмешательства (с технической точки зрения), диагностические и лечебные процедуры (дренирование, катетеризация) могут стать очень опасными, а при наличии гиперкоагуляционной реакции (они как мы обращали внимание в прошлой главе чрезвычайно часты), которая как правило не диагностируется и поэтому не контролируется может стать причиной ДВС-синдрома.

У лиц с повышенным риском развития ДВС-синдрома (в современных условиях таковых больных большинство, попадающих в клинику и подвергающихся вышеописанным медицинским приемам) необходимо применение и специфической профилактики ДВС-синдрома. К ним относят применение мини-доз гепарина (2-3 раза в сутки через равные промежутки

точки зрения). Диагностические и лечебные процедуры (дренирование, катетеризация) могут стать очень опасными, а при наличии гиперкоагуляционной реакции (оли как мы обращали внимание в прошлой главе чрезвычайно часты), которая как правило не диагностируется и поэтому не контролируется может стать причиной ДВС-синдрома.

У лиц с повышенным риском развития ДВС-синдрома (в современных условиях таковых больных большинство, попадающих в клинику и подвергающихся вышеописанным медицинским приемам) необходимо применение и специфической профилактики ДВС-синдрома. К ним относят применение мини-доз гепарина (2-3 раза в сутки через равные промежутки времени по 2500-5000 ЕД п/к, чаще всего в боковую складку кожи живота в связи с малым риском попадания здесь в сосуд). К мини-дозам можно отнести и дозы гепарина до 15000 ЕД/сут. Рациональней использовать кальциевую соль гепарина. Можно тиклопидин (тиклид) по 200 мг 2 раза в сутки. При гнойно-деструктивных процессах наряду с антибиотиками и антибактериальными препаратами включать трансфузии свежезамороженной плазмы с гепарином, лечебный плазмаферез.

При наличии тромбогенных факторов риска (пожилой возраст, ожирение, тромбозы, опухоли) следует избегать назначения препаратов, усиливающих коагуляционный гемостаз или тормозящих фибринолиз — синтетических оральных контрацептивов, эпсилонаминокапроновой кислоты и др. Развитию ДВС-синдрома способствует наложение жгута, например, при укусах ядовитых змей или при синдроме длительного раздавливания тканей (А.И.Воробьев, 1989).

5.10. Диагностические ошибки при оценке ДВС-синдрома.

Из анализа многолетнего опыта консультирования и обследования больных в лечебных учреждениях различного профиля З.С.Баркаган и В.Г.Лычев (1989) приходят к выводу, что ДВС-синдром часто в клинике либо вообще не распознается, либо диагностируется поздно — в терминальном периоде, когда оказание больному помощи становится весьма проблематичным. Они считают, что особенно непростительны случаи, когда этот диагноз не устанавливается при наличии у больного комплекса пусковых механизмов, клинических и лабораторных проявлений ДВС-синдрома. С их позиций можно выделить следующие причины диагностических ошибок: недостаточная осведомленность врачей о ДВС-синдроме, современных представлениях о его причинах, закономерностях,

недостаточное лабораторное обеспечение диагностики, отсутствие надежных лабораторий свертывания крови; неправильный подбор диагностических тестов, ошибочное их толкование, а также невероятная разобщенность работы клиницистов и врачей лаборантов (одни неправильно интерпретируют анализы, другие выполняют их совершенно неадекватно клиническому проявлению ДВС-синдрома).

Ошибки в диагностике ДВС-синдрома не обходят и патологоанатомов, часто в связи с отсутствием видимых признаков ДВС на аутопсии вследствие быстрого посмертного лизиса рыхлых микросгустков. Значительно чаще они обнаруживаются при использовании специальных методов окраски и другими приемами (Д.ДЗербино, Л.Л.Лукаевич, 1989).

Заключение.

За последние десятилетия дальнейшее развитие получили исследования в области изучения тонких механизмов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. В расшифровке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза большую роль играет взаимоотношение простаглицина (сосудистая стенка) и тромбосана (тромбоциты). В норме существует гомеостатический баланс между эндотелием сосудов и тромбоцитами. Важное значение в коагуляционном гемостазе отводится взаимоотношению его про- и антикоагулянтных звеньев, а также состоянию компонентов фибринолиза. В целом, в настоящее время принято говорить о системе гемостаза как полиморфном динамическом комплексе, объединяющим различные компоненты (плазменные, тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, сосудистые, тканевые).

Вся эта мощная защитная система крови при многих физиологических реакциях, особенно на грани состояния напряжения, есть часть общей адаптивной реакции, которая носит неспецифический характер (А.Ш.Бышевский, 1986). Она отвечает на большинство из них постоянством и первенством гиперкоагуляции, которая может впоследствии индуцировать развитие гипокоагуляции. Целесообразность гиперкоагуляции при реакциях напряжения заключается в том, что она воспринимается организмом как сигнал о возможном повреждении. Развитие же гипокоагуляции — следствие чрезмерной активации непрерывно протекающего внутрисосудистого свертывания крови. Можно согласиться с мнением А.Ш.Бышевского и соавторов (1986), что непрерывное свертывание крови является одним из механизмов сохранения ее жидкого состояния, особенно в условиях, предъявляющих повышенное

реакциях, особенно на грани состояния напряжения, есть часть общей адаптивной реакции, которая носит неспецифический характер (А.Ш.Бышевский, 1986). Она отвечает на большинство из них постоянством и первенством гиперкоагуляции, которая может впоследствии индуцировать развитие гипокоагуляции. Целесообразность гиперкоагуляции при реакциях напряжения заключается в том, что она воспринимается организмом как сигнал о возможном повреждении. Развитие же гипокоагуляции — следствие чрезмерной активации непрерывно протекающего внутрисосудистого свертывания крови. Можно согласиться с мнением А.Ш.Бышевского и соавторов (1986), что непрерывное свертывание крови является одним из механизмов сохранения ее жидкого состояния, особенно в условиях, предъявляющих повышенное требование к системам обеспечения жизни. При чрезмерных воздействиях извне, наличии патологических изменений, которые вызывают ослабление антикоагулянтного звена, непрерывность свертывания крови может утратить физиологическое значение и перерасти в реакцию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), со всеми вытекающими отсюда последствиями. С этих позиций ДВС — это следствие накопления количественных сдвигов в системе гемостаза, которые приводят к новому состоянию.

Рассматривая синдром ДВС как результат нарушения динамического равновесия в системе гемостаза, необходимо учитывать все причинно-следственные связи, вызвавшие его появление. Главная область развития всех нарушений при ДВС-синдроме — это микроциркуляторное русло. В одних случаях может быть синдром локального внутрисосудистого свертывания крови, в других — диссеминированного.

В проблеме ДВС остается еще много “белых пятен”. Но даже то, что нам сегодня уже совершенно ясно, остается еще большей проблемой для практической медицины. Достаточно высокая информационность практических врачей о сложности и многообразии ДВС-синдрома, серьезных, нередко катастрофических последствиях его развития подчас гипнотически действуют даже на весьма опытных клиницистов, которые при появлении неожиданно возникающего кровотечения спешно прибегают к массивным трансфузиям крови, назначению большого количества препаратов (нередко без всяких на то оснований!), создавая таким образом большей частью иллюзию борьбы за жизнь больного, вместо тщательной хладнокровной оценки ситуации и лабораторного экспресс-обследования системы гемостаза. Иногда, например,

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Г.В. Фибринолиз/химия и физиология процесса. М. Медицина, 1967.
2. Аркатов В.А., Лысенко В.И. Реакции гемокоагуляции в критических состояниях и ее коррекция. М., 1984.
3. Актуальные проблемы гемостазиологии. (под редакцией Б.В.Петровского, Е.И.Чазова, С.В.Андреева). М.: Наука, 1981.
4. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л.: Наука, 1977.
5. Базазян Г.Г. Диетический фактор, атеросклероз и система свертывания крови. М.: Медицина, 1982.
6. Балуда В.П. Система гемостаза и гомеостаз. В кн.. Гомеостаз. М., Медицина. 1981.
7. Бакшеев Н.С. Маточные кровотечения в акушерстве. Киев. Здоровья, 1975.
8. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина. 1988.
9. Биохимические компоненты свертывания крови (А.Ш.Бышевский, О.А.Терсенов, С.Л.Галин и др.), Свердловск: Изд-во Уральского ун-та. 1990.
10. Бышевский А.Ш. Витамины и гемокоагуляция. Свердловск: Средне-Уральское книжное из-во. 1978.
11. Веснина Л.Э. Роль функціонального стану еритроцитів і його модуляції цитомедінами в реакціях перекисного окислення ліпідів і гемостазу, Харків, 1994, автор. дисс. канд. мед. наук.
12. Выговская Я.И., Логинский В.Е., Мазурок А.А. Гематологические синдромы в клинической практике, Киев, Здоровья. 1981.
13. Георгиева С.А., Головченко В.М., Пучиньян Д.М. Инсулин, свертывание крови, фибринолиз. Саратов, изд-во Саратовского ун-та. 1983.
14. Георгиева С.А., Клячкин Л.М. Побочное действие лекарств на свертываемость крови и фибринолиз. Саратов, Изд-во Саратовского ун-та. 1979.
15. Гогунская А.И. Процессы перекисного окисления липидов и их роль в формировании антиагрегационной активности аорты животных и человека. Львов, 1989, автор. дисс. канд. мед. наук.
16. Грицай Н.Н. Тромбоцитопоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека. Львов, 1986, автор. дисс. канд. мед. наук.

12. Выговецкая Я.И., Логинский В.Е., Мазурок А.А. Гематологические синдромы в клинической практике, Киев, Здоровья. 1981.
13. Георгиева С.А., Головченко В.М., Пучиньян Д.М. Инсулин. Свертывание крови, фибринолиз. Саратов, изд-во Саратовского ун-та, 1983.
14. Георгиева С.А., Клячкин Л.М. Побочное действие лекарств на свертываемость крови и фибринолиз. Саратов, Изд-во Саратовского ун-та, 1979.
15. Гогунская А.И. Процессы перекисного окисления липидов и их роль в формировании антиагрегационной активности аорты животных и человека. Львов, 1989, автор.дисс.канд.мед.наук.
16. Грицай Н.Н. Тромбоцитоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека. Львов, 1986, автор. дисс. канд. мед. наук.
17. Грицай Н.Н. Индивидуализация лечения больных с начальными нарушениями кровоснабжения головного мозга на основе изучения патогенетических механизмов, Киев, 1993, автор.дис.докт.мед.наук.
18. Гольденберг Ю.М. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования основных форм хронических неспецифических заболеваний легких и коррекция нарушений. С-П, 1993, автор. дисс. докт. мед. наук.
19. Грищок А.И. Тромбозы и эмболии при ревматизме. Киев, Здоровья, 1973.
20. Грищок А.И. Лекарственные средства и свертываемость крови. Киев, Здоровья, 1978.
21. Грищок А.И. Клиническое применение гепарина. Киев, Здоровья, 1981.
22. Грищок А.И., Амосова Е.Н., Грищок И.А. Практическая гемостазиология. Киев, Здоровья, 1994.
23. Губка П.И. Оптимальные тренировочные режимы в оздоровительном беге для мужчин различных профессиональных групп, Москва, 1988, автор.дисс.канд.пед.наук.
24. Губкин-Матейски С.А. Модулирующее влияние биоэнергетической информации на систему крови, Полтава, 1997, дисс.д.б.н.
25. Гусинская Е.И. Влияние оздоровительного бега на состояние системы крови. Львов, 1988, автор.дисс.канд.биол.наук.
26. Дранник Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах, Киев, Здоровья, 1987.
27. Дубров А.П., Пушкин В.Н. Парапсихология и современное естествознание, М: СП, Соваминко, 1989.

сосудистое свертывание крови. М: Медицина, 1989.

33. Зубаиров Д.М. Свертываемость крови. Казань, Изд-во ун-та, 1966.

34. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978.

35. Зубаиров Д.М., Еналсеева Д.Ш., Надырова Г.Г. Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции. Казань, Татарское книжное изд-во, 1985.

36. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л: Наука, - 152с.

37. Катрушов О.В. Використання нових органоспецифічних поліпептидних препаратів для експериментальної терапії патологій, викликаних пошкоджуючими факторами навколишнього середовища. Кієв, 1995, автор.дисс.докт.мед.наук.

38. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М:Медицина, 1975.

39. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз тромбоз, М:Медицина, 1974.

40. Кузник Б.И., Н.В.Васильев, Н.Н.Цыбиков. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М:Медицина, 1989.

41. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, калликреин-кининовой системы и регенераторных процессов. Физиол.журнал, 1987, №4.

42. Лабораторные методы системы гемостаза. В.П.Балуда и др.. Томск, 1980.

43. Литвин А.А. Влияние оздоровительного бега на гормональный статус организма. Тарту, 1988, авт.дис.к.б.н.

44. Лобань-Черета Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови. Харьков, 1992, авт.дис.д.м.н.

45. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, М.:Медицина, 1993.

46. Маркосян А.А. Нервная регуляция свертывания крови. М.: Изд-во АПН РСФСР, 1960.

47. Маркосян А.А. Физиология свертывания крови. М.:Медицина, 1966.

48. Маркосян А.А. Онтогенез свертывания крови. Л.:Наука, 1968.

49. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М.:Медицина, 1970.

50. Мищенко В.П. Экспериментальные гемолитические состояния и свертываемость крови. Новосибирск, 1965. Автор.дисс.к.м.н.

44. Лобань-Череда Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови. Харьков, 1992, авт. дис. д.м.н.
45. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, М.: Медицина, 1993.
46. Маркосян А.А. Нервная регуляция свертывания крови. М.: Изд-во АПН РСФСР, 1960.
47. Маркосян А.А. Физиология свертывания крови. М.: Медицина, 1966.
48. Маркосян А.А. Онтогенез свертывания крови. Л.: Наука, 1968.
49. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М.: Медицина, 1970.
50. Мищенко В.П. Экспериментальные гемолитические состояния и свертываемость крови. Новосибирск, 1965. Автор. дисс. к.м.н.
51. Мищенко В.П. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза. Новосибирск, 1972. автор. дис. д.м.н.
52. Мищенко В.П., Муляр Л.А. Влияние частичного голодания на свертываемость крови и фибринолиз. Вопросы питания, 1982, № 11.
53. Мищенко В.П., Гришай Н.Н., Расин М.С. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Полтава, 1989.
54. Мищенко В.П., Павленко А.П. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Полтава, 1997.
55. Мищенко В.П. Тромбоцитоактивные свойства почек в норме и при активации перекисного окисления липидов. Львов, 1990, автор. дис. к.м.н.
56. Могош Г. Тромбозы и эмболии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Бухарест, 1979.
57. Моргун З.К. Функциональные свойства системы свертывания крови в зависимости от особенностей психофизиологического статуса человека. Симферополь, 1993, автор. дисс. к.б.н.
58. Муляр Л.А. Влияние ограниченного питания и дозированного голодания на свертывание крови и перекисное окисление липидов. Львов, 1984.
59. Павловский Д.П., Михайленко Е.Т. Тромбогеморрагические осложнения в хирургии и акушерстве. Киев, Вища школа, 1984.
60. Петров-Маслаков М.А., Репина М.А. Беременность и свертывающая система крови. Л.: Медицина, 1968.

66. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. М.: Медицина, 1987.
67. Сергеев П.В., Сейфулла Р.Д., Майский А.И. Физико-химические механизмы и гормональная регуляция свертывания крови. М.: Наука, 1974.
68. Силенко Ю.И. Тромбоцитозактивные свойства тканей пародонта и процессы перекисного окисления в них у различных животных и человека. Львов, 1988, автор. дисс. к.м.н.
69. Скипетров В.П. Тканевая система гемостаза и тромбогеморрагический синдром в хирургии. Саранск, изд-во ун-та, 1978.
70. Скипетров В.П., Кузник Б.И. Акушерский тромбогеморрагический синдром. Иркутск, Восточно-Сибирское изд-во, 1973.
72. Соколенко В.Н. Роль полипептидов слюнной железы в регуляции свободнорадикального окисления, физиологической антиоксидантной системы и гемостаза у животных. Симферополь, 1994, автор. дис. к.б.н.
73. Сорокина С.И. Антиагрегационная активность тканей сердца различных животных и человека. Киев, 1986, автор. дисс. к.м.н.
74. Худзик Л.Б., Кузник Б.И., Киричук В.Ф. Геморрагические осложнения у больных туберкулезом легких. Саратов, изд-во ун-та, 1988.
75. Фейгин Г.А., Кузник Б.И. Кровотечения и тромбозы при оториноларингологических заболеваниях. Фрунзе, Илим, 1989.
76. Физиология системы гемостаза. В.П.Балуда, М.В.Балуда и др. М., 1995.
77. Физиология и патология гемостаза. Тезисы Всес. конф. Отв. редактор В.А.Макаров. Полтава, 1994.
78. Физиология и патология гемостаза. Тезисы международного симпозиума. Отв. редактор В.П.Мищенко. Симферополь-Полтава, 1994.
79. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М., 1976.
80. Blood platelet function and medicinal chemistry // Ed. Lasslo A. - Elsevier Biomedical.-Nw Jork. — 1984.
81. Colman R. Disorders of Thrombin Formation, — New Jork.-1983., 240p.
82. Gafthey P., Belkuv-UIWn S. Fibrinolyde. Current Fundamental and Clinical Concepts. New Jork, 1978. — 231p.
83. Platelet function and metabolism. v.1. Ed. Holmsen H.- Chemical Rubber Company Press.- Florida. — 1986.
84. Protein C and related protein. Ed. Berdna P.M. - Churchill Livinostone.- London.-1981.

78. ~~Физиология~~ физиология и патология гемостаза. Тезисы международного симпозиума. Ств. редактор В.П.Мищенко. Симферополь-Полтава, 1994.
79. Чижковский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М., 1976.
80. Blood platelet function and medicinal chemistry // Ed. Lasslo A. - Elsevier Biomedical.-Nw Jork. — 1984.
81. Colman R. Disorders of Thrombin Formation, — New Jork.-1 983., 240p.
82. GafThey P., Bellkv-UIWn S. Fibrinolyde. Current Fundamental and Clinical Concepts. New Jork, 1978. — 231p.
83. Platelet function and motabolism. v.I. Ed. Holmsen H.- Chemical Rubber Company Press.- Florida. — 1986.
84. Protein C and related protein. Ed. Berdna P.M. - Churchill Livinostone.- London.-1981.
85. Raby C. Coagulations intravasculaires dissemees et localisees.- Pans, 1970.
86. Rosenberg R.D. Biochemistry of heparin antArombln Interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism//Amer.J.Med.- 1989.'vol.87.-Suppl.N.38. — C.3B — 9 S.
87. Sakuragawa N. Coagulation and Fibrinolysis //Acta mod. Blol. — 1981.- vol.28, N 2. -P. 143 - 147.
88. Sas G., Boros M. Actual diagnostic and therapeutic problems of disseminated intravascular coogulation (DIG)//Theraple Hungarica, 1980. vol.28, N 4. — P. 153 -161.
89. Schneider C.L. "Fibrin embolism" (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio // Surg. Gynec. Obstest.- 1951.- Vol. 22. - P. 27 - 32.
90. Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. Disseminated Intravascular Coagulation. Findings in 346 Patients //Thrombos. Haemostos.- 1980.- Vol. 43. N 1.- P. 28 - 33.
91. Stocker K., MelerJ. ShlangendiAproteine in der Hamostaseologie: Neuere Erkenntnisse // Folia Haematol.- 1989. - Vol. 116, N 8.-P. 935- 953.
92. Pregnancy-related acute renal failure / P. Stratta, C. Canavese, M. Diglaini et al // Clin. Nephrol.- 1989.- Vol. 32, N 1.-P. 14-20.
93. Thaler E., Lechner K. Antithrombin III Deficiency and Thromboembolism //Clin. Haematol. - 1981.- Vol. 10, N 2.-P. 369- 390.
94. The Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation / Ph. M. Blatt, R.E. Taylor, G.C. White et.al. // Chemistry and Biology of Heparin: Proc. Int. Cent. Chapel Hill, N. C., 20 - 22 March, 1980 / Ed. L.R. Lundblad etal. —

New York.- 1981.. P. 497 - 502.

95. Warz T. A., Reo L.V.M., Rapaport S.I. Human plasma extrinsic pathway Inhibitor activity. II Plasma levels in DIG and hepatocellular disease // *Blood*. — 1989. — Vol. 74, N 3.- P. 994 - 998.

96. Weick J. K. Intravascular Coagulation on Cancer// *Semin. Onc.* - 1978.- Vol. 5.- P. 203 - 211.

97. White G. C. Heparin — Neutralizing Proteins // *Chemistry and Biology of Heparin: Proc. Int. Conf. Chapel Hill, N. C., 20 - 22 March, 1980 / Ed. L.R. Lundblad et al. - New York.- 1981.-P. 377- 384.*