

17. *Trementino L., Arnaldi G., Appolloni G., Daidone V., Scaroni C., Casonato A., Boscaro M.* Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 (Suppl. 1): 55—9.
18. *Van Zaane B., Nur E., Squizzato A., Dekkers O.M., Twickler M.T., Fliers E., et al.* Hypocoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(8): 2743—50.
19. *Boscaro M., Sonino N., Scarda A., Barzon L., Fallo F., Sartori M.T., et al.* Anticoagulant prophylaxis markedly reduced thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(8): 3662—6.
20. *Casonato A., Pontara E., Boscaro M., Sonino N., Sartorello F., Ferasin S., Girolami A.* Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1999; 10(3): 145—51.
21. *Franchini M.* Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. *Blood Transfus.* 2008; 6 (Suppl. 2): s33—8.
22. *Nair S., Ghosh K., Kulkarni B., Shetty S., Mohanty D.* Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets.* 2002; 13(7): 387—93.
23. *Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С., Лухачева Е.А., Плюц О.П., Рудакова В.Е. и др.* Тромбоз легочной артерии при болезни Виллебранда. *Терапевтический архив.* 2005; 12: 33—9.
24. *Gillis S., Hyam E., Adrahavov A., Elstein D., Zimran A.* Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am. J. Hematol.* 1999; 61(2): 103—6.
25. *Givol N., Goldstein G., Peleg O., Shenkman B., Zimran A., Elstein D., Kenet G.* Thrombocytopenia and bleeding dental procedures of patients with Gaucher disease. *Haemophilia.* 2012; 18(1): 117—21. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02540.x.
26. *Simchen M.J., Oz R., Shenkman B., Zimran A., Elstein D., Kenet G.* Impaired platelet function and peripartum bleeding in women with Gaucher disease. *Thromb. Haemost.* 2011; 105(3): 509—14.
27. *Deghady A., Marzouk I., El-Shayeb A., Wali Y.* Coagulation abnormalities in type I Gaucher disease in children. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 23(5): 411—17.
28. *Katz K., Tamary H., Lahav J., Soudry M., Cohen I.J.* Increased operative bleeding during orthopaedic surgery in patients with type I Gaucher disease and bone involvement. *Bull. Hosp. Jt Dis.* 1999; 58(4): 188—90.
29. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0007-2003. Система стандартизации в здравоохранении РФ "Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах" (утв. приказом Минздрава РФ от 09.06.03 № 233).
30. *Shi X.J., Yang J., Shen B., De Kang P., Zhou Z.K., Pei F.* Endogenous heparinoids induced massive hemorrhage postoperatively following THA. *Orthopedics.* 2011; 34(6): 207. doi: 10.3928/01477447-20110427-32.
31. *Tefferi A., Mesa R.A., Nagorney D.M., Schroeder G., Silverstein M.N.* Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000; 95(7): 2226—33.
32. *Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю., Суворова Е.В., Мецьяркова Л.М., Фадеев О.А. и др.* Спленэктомия при сублейкемическом миелозе. *Гематология и трансфузиология.* 2004; 5: 14—21.

Поступила 25.05.12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Б.И. КУЗНИК, Ю.М. ЛЕВИН, 2012

УДК 612.115:612.42

СВЕРТЫВАЕМОСТЬ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФЫ

Б.И. Кузник¹, Ю.М. Левин²

¹ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия; ²кафедра клинической лимфологии и эндоэкологии РУДН Российского университета дружбы народов, Москва

Резюме. В обзоре обобщены результаты собственных исследований и данные литературы о роли форменных и других элементов крови в формировании лимфатической системы, составе и свойствах лимфы. Показано, что в лимфе и интерстициальной жидкости содержатся все без исключения факторы свертывания крови и фибринолиза. Лимфа свертывается медленнее, чем кровь, но в ней более интенсивно осуществляется фибринолиз, что обусловлено меньшим содержанием фибриногена. Приведены сведения, свидетельствующие о том, что процессы свертывания крови, лимфы и интерстициальной жидкости теснейшим образом связаны друг с другом.

Ключевые слова: лимфа, интерстициальная жидкость, свертывание, фибринолиз, тромбоциты

LYMPH COAGULATION AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY

B.I. Kuznik¹, Yu.M. Levin²

¹Chita State Medical Academy; ²Department of Clinical Lymphology and Endoecology, Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Summary. The authors discuss their findings and published data on the role of formed and other elements of the blood in the formation of the lymph system, composition and characteristics of the lymph. The lymph and interstitial liquid contains all without exception blood clotting and fibrinolysis factors. The lymph is clotting slower than the blood, but its fibrinolysis is more intense due to a lower level of fibrinogen. The data indicate a close relationship between the blood, lymph, and interstitial liquid clotting processes.

Key words: lymph, interstitial liquid, clotting, fibrinolysis, platelets

Не вызывает сомнений, что кровь, лимфа и тканевая жидкость представляют собой единую транспортную систему организма [1—3]. Особый интерес к лимфатическому звену единой транспортной системы организма определяют три основных положения.

Во-первых, лимфатическая система, являясь дренажной системой тканей, выполняет функцию транспортной магистрали, поставляющей в кровь тканевые метаболиты, в том числе участвующие в процессе свертываемости и фибринолиза.

Во-вторых, лимфатическая система вносит самостоятельный, далеко не однозначный вклад в состав и состояние транспортируемых продуктов. Важную роль играют ее концентративная, барьерная и иммунная функции, на которые влияют факторы свертываемости и фибринолиза [3—5].

В-третьих, требуется разработка средств воздействия на функции лимфатической системы, на состав и свойства лимфы, в том числе и на способность к свертыванию.

Вместе с тем все структуры единой транспортной системы организма объединены не только общими функциями, но и общими механизмами формирования.

Роль тромбоцитов в формировании лимфатической системы

В последние годы появился ряд сообщений [6—9], свидетельствующих о том, что важная роль в разделении кровеносного и лимфатического русла принадлежит тромбоцитам, или кровяным пластинкам. Тромбоциты являются основными скрытыми регуляторами развития лимфатических сосудов, так как с их помощью в эмбриональном периоде происходит разделение кровеносных и лимфатических сосудов. У млекопитающих лимфатические и кровеносные сосуды соединяются в строго определенных местах (у человека два лимфатических протока впадают в подключичные вены), где лимфа попадает в кровь. Тромбоциты необходимы для деятельности не только кровеносной, но и лимфатической системы. Уменьшение числа тромбоцитов или нарушение их агрегации ведет к появлению ненормальных лимфовенозных соединений и сопровождается попаданием крови в лимфатические сосуды [6, 7, 9]. Тромбоциты агрегируют в местах соединения кардинальной вены и лимфатических мешков, таким образом "запечатывая" лимфатические сосуды со стороны вены.

Активация и агрегация тромбоцитов начинаются со связывания О-гликозилированного мукопротеина подопланина, экспрессированного на лимфатических эндотелиальных клетках (LECs), но отсутствующего на эндотелии артерий и вен, с лектинподобным рецептором С 2-го типа (CLEC-2) кровяных пластинок [6, 9], в результате чего запускается внутриклеточный сигнальный каскад, опосредованный тирозинкиназой (Syk), Slp76 и PLC- γ 2, приводящий в итоге к формированию кровяного сгустка, изолирующего вену от лимфатического мешка. Следовательно, в результате перечисленных процессов происходит разобщение кровеносной и лимфатической систем. Когда взаимодействие компонентов этого пути разрывается, наступает аберрация связей между кровеносными и лимфатическими сосудами, в результате чего происходит смешение крови и лимфы. У эмбрионов в случае отсутствия тромбоцитов разделения кровеносных и лимфатических сосудов не происходит. Из приведенных фактов следует, что кровяные пластинки являются посредниками в формировании лимфатической системы. Рецептор тромбоцитов CLEC-2 принимает участие в стабилизации тромба, однако его отсутствие не существенно влияет на склонность к повышенной кровоточивости [8].

Состав лимфы

Управление свертываемостью лимфы необходимо при использовании методов лечения, направленных на усиление лимфатического дренажа тканей с целью выведения из них токсичных продуктов нарушенного метаболизма.

Для корреспонденции:

Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, проф. кафедры нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, почетный зав. кафедрой.
Адрес: 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

В лимфе действует та же многофакторная система поддержания гомеостаза (осмотическое и онкотическое давление, кислотно-щелочное равновесие, температурный режим и другие), что и в крови. Нарушение взаимоотношений в этой системе является одной из причин коагуляции лимфы на разных уровнях ее транспорта. Как бы анатомически и физиологически ни различались отдельные звенья лимфотока, во всей цепи выявляются приспособления (многократно рассмотренные по отношению к крови), обеспечивающие два противоположных свойства лимфы: устойчивое жидкое состояние и способность предотвращать истечение лимфы. Аналогичные процессы протекают в тканевой жидкости. Другими словами, система свертывания и фибринолиза обеспечивает стабильность состава жидких сред организма и постоянство гуморального транспорта в физиологических условиях, а также защиту в ситуациях повреждения в цепи транспорта: кровь \rightarrow тканевая жидкость \rightarrow лимфа \rightarrow кровь [1].

Тотальное содержание белков в лимфе составляет приблизительно 25% от их концентрации в плазме крови. В лимфе обнаружены все протеины, находящиеся в плазме, хотя их уровень относительно невелик и не превышает 2—3 г в 100 мл. Суточный ток лимфы у взрослого человека составляет 2—4 л. По мере продвижения лимфы по лимфатическим сосудам концентрация белка в ней постепенно возрастает, особенно при низких скоростях ее движения. В то же время субстанции с низкой молекулярной массой, в том числе аминокислоты и даже пептиды, легко проходят через стенку лимфатического сосуда независимо от скорости движения жидкости [2, 10].

Каков же путь поступления белков в лимфу? Стенка капилляра частично проницаема для белков, благодаря чему они поступают в интерстициальное пространство [1—3, 10, 11]. В то же время движение воды и ингредиентов из крови в ткань зависит от влияния факторов свертывания и фибринолиза на следующие показатели:

- онкотическое давление в крови и тканях;
- микрогемодинамику (опосредованно через реологические и другие свойства крови);
- состояние капиллярной стенки;
- способность некоторых компонентов системы свертывания и фибринолиза, с одной стороны, определять жидкое состояние крови и тканевой жидкости, а с другой — изменять тонус капилляров [3, 4, 11].

При патологии роль свертывания и фибринолиза в этих жидкостях резко возрастает. Недостаточная фибринолитическая активность тканевой жидкости ведет к фибринообразованию. Естественно, нарушаются условия внутритканевого массопереноса, что может привести к блокаде транспорта в системе кровь—ткань и развитию так называемого экстравазального, или интерстициального, тромбоза [3, 11, 12].

Основной закон лимфологии подразумевает рециркуляцию через лимфатическую систему белковых и коллоидных субстанций плазмы, в которую непосредственно входят факторы свертывания. Такая рециркуляция обеспечивает адекватное содержание факторов свертывания крови и фибринолиза в крови и лимфе, т. е. приводит к «лимфогенной обработке», чрезвычайно важной для полноценного функционирования системы гемостаза. С лимфой в кровь поступают продуцируемые в органах факторы свертывания и фибринолиза. Ежедневно лимфа поставляет 500—2000% количества циркулирующих в крови лимфоцитов, содержащих прокоагулянты, антикоагулянты стимуляторы и ингибиторы фибринолиза.

Эритроциты, как правило, в лимфе отсутствуют. Между тем при резком повышении проницаемости капилляров (введение гистамина, переливание несовместимой крови)

эритроциты и гемоглобин (при внутрисосудистом гемолизе) проникают в интерстициальную жидкость и затем в лимфу. «Кровавая лимфа» появляется в случае кровоизлияния в ткани. При этом даже при значительном кровотоке в ткани не возникает, так как эритроциты и другие форменные элементы с током лимфы попадают обратно в кровь [13, 14]. Тромбоцитов в лимфе гораздо меньше, чем в крови, и их количество в редких случаях превышает $10 \cdot 10^9/\text{л}$ [10, 11]. Вместе с тем им принадлежит существенная роль не только в процессе коагуляции лимфы, но и в развитии воспалительных реакций, а также метастазировании опухолей [8, 10, 11, 15, 16]. Содержание лейкоцитов довольно велико и достигает $10\text{—}20 \cdot 10^9/\text{л}$ [3, 8, 11]. Лейкоцитарная формула лимфы значительно отличается от таковой для крови. В лимфе находятся преимущественно (до 90—95%) лимфоциты. Относительное количество нейтрофилов не превышает 3—5%, моноцитов — 5%, эозинофилов редко бывает более 2%, базофилы, как правило, отсутствуют [10].

Свертывающая и фибринолитическая активность лимфы

Работ, посвященных изучению коагуляционной активности лимфы, крайне мало. W. Howell [17] еще в 1914 г. впервые показал, что лимфа свертывается медленнее, чем кровь. В дальнейшем было установлено, что свертываемость лимфы зависит от наличия лимфоцитов, играющих в ней ту же роль, что и тромбоциты в крови [18]. Уже в 1960-х годах было доказано, что в лимфе находятся естественные антикоагулянты и фибринолитические агенты [19]. Возникает предположение, что все эти соединения при различных физиологических и патологических состояниях поступают в тканевую жидкость, а затем и в лимфу и в итоге опосредованно воздействуют на свертывание крови и ее фибринолитическую активность.

Экстракты из лимфатических сосудов и лимфатических узлов значительно ускоряют свертывание крови. Экстракты, полученные из лимфатических узлов, укорачивают время рекальцификации, будучи разбавленными в 500 000 раз [5, 20, 21]. Столь высокая тромбопластическая активность экстрактов заставляет предположить, что это действие обусловлено наличием тканевого фактора (TF) [5, 10, 11, 20]. Фрагменты клеточных мембран лимфатических сосудов и лимфатических узлов содержат на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды, на которых разворачиваются основные реакции гемокоагуляции [10, 11, 15, 22].

Обнаружено [8], что на эндотелии лимфатических сосудов экспрессируется протеин, получивший наименование подоплатин, являющийся лигандом для специфического рецептора кровяных пластинок CLEC-2. Это соединение отсутствует на эндотелиоцитах кровеносных сосудов. При впадении лимфатических протоков в вену под воздействием лимфы происходит активация кровяных пластинок, что при определенных условиях может способствовать тромбообразованию.

Лимфатическая система в отличие от кровеносной не замкнутая, а проточная и процесс лимфообразования и лимфовыведения весьма динамичен. В физиологических условиях у человека количество вытекающей из грудного протока лимфы за сутки может колебаться и изменяться в 30 раз (от 200 до 6000 мл), а при патологии — еще больше. Вот почему все расчеты количества факторов свертывания и фибринолиза, поступающих в лимфу и вместе с ней в кровь, требуют определения коэффициента, характеризующего объемную скорость лимфотока [1—3].

Наши исследования [4, 5, 10—13] и наблюдения наших сотрудников [20, 23—27] на собаках показали, что лимфа, взятая из грудного лимфатического протока, свертывает-

ся гораздо медленнее, чем кровь. При записи тромбозаграммы обнаружено значительное увеличение всех ее параметров (R , K и T), а также уменьшение максимальной амплитуды (ma). О пониженной по сравнению с кровью свертывающей активности лимфы свидетельствуют также уменьшение угла наклона (α) и очень низкий индекс коагуляции.

В то же время в лимфе содержатся все без исключения факторы свертывания крови. Частично они попадают в тканевую жидкость и лимфу из печени. Многие факторы свертывания, в том числе фибриноген, а также естественные антикоагулянты и фибринолитические агенты проникают в экстравазальное пространство непосредственно из крови, а затем с током лимфы возвращаются обратно в кровь. Так осуществляется круговорот факторов коагуляции в целом организме.

Сравнение параметров свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови и лимфы приведены в **таблице** [12].

Время свертывания нативной лимфы в обычных и силиконированных пробирках, как и время рекальцификации по сравнению с кровью, увеличено более чем в 2 раза, а толерантность к гепарину снижена в 3 раза. Стандартизованный тест активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) в лимфе увеличен приблизительно на 70%. Значительно замедлена генерация тромбина. Уровень отдельных плазменных факторов в лимфе по сравнению с кровью снижен в 3—4 раза, а концентрация фибриногена — в 2 раза. Резко понижена в лимфе активность естественных антикоагулянтов, в том числе антитромбина III (АТIII). В лимфе собаки значительно снижена концентрация антиплазмина [12].

Скорость растворения эуглобулиновой фракции лимфы (эуглобулиновый фибринолиз) по сравнению с таковой из плазмы крови увеличена более чем на 70% [12]. Создается впечатление, что фибринолитическая активность лимфы по сравнению с кровью резко повышена, что не соответствует действительности. Если сравнить скорость растворения 1 г фибрина в крови и лимфе, то получим следующие цифры: для крови $1,43 \pm 0,12$ мин, для лимфы $1,8 \pm 0,1$ мин ($p < 0,05$). Представленные данные говорят о том, что растворение фибринового сгустка в лимфе при прочих равных условиях происходит медленнее, чем в крови [12]. В лимфе почти в 2 раза повышена концентрация продуктов деградации фибрина — ПДФ [12].

В.П. Мищенко [23, 24] сравнил содержание фибринолитических агентов в крови и лимфе. Оказалось, что активность плазмина (зона лизиса на гретых фибриновых пластинах) в плазме и лимфе практически одинакова. В то же время в лимфе содержится больше проактиватора и активатора плазминогена, а также увеличено содержание антиплазмина.

Нами [11, 27] и нашими сотрудниками [20, 25, 26] показано, что лимфатические сосуды, как и эндотелий кровеносных сосудов, обладают выраженной тромбопластической активностью, содержат естественные антикоагулянты, способные связывать тромбин, а также активатор плазминогена. По своим свойствам последний напоминает тканевый активатор плазминогена (t-PA). Эти агенты способны высвободиться из эндотелия лимфатических сосудов и переходить в лимфу. Не исключено, что лимфа содержит микровезикулы, обладающие свойствами частичного или полного тромбопластина.

Если показатели свертывания крови и фибринолиза у собак отличаются стабильностью на протяжении многих суток, то этого нельзя сказать о лимфе. Свертываемость лимфы и ее фибринолитическая активность в разные дни колеблется в довольно значительных пределах, что может быть объ-

яснено неодинаковыми интенсивностью лимфообразования и скоростью лимфотока. Более того, лимфа, взятая из различных регионов, обладала неодинаковой коагуляционной и фибринолитической активностью. С лимфой, оттекающей от печени в грудной проток, в наибольшей концентрации поступают факторы протромбинового комплекса, фибриногена и антитромбинов, а с оттекающей от кишечника — активатор плазминогена. В подключичной лимфе обнаружено высокое содержание плазминогена и плазмينا [28].

Интересные данные получены И.Ф. Ярошенко и В.И. Курочкиным [29] в исследовании с перевязкой грудного, левого и правого яремных лимфатических протоков. При этом лимфа не могла поступать в кровь через основные лимфатические протоки. После проведенных манипуляций свертываемость крови резко возрастала за счет снижения естественных антикоагулянтов, а фибринолитическая активность снижалась. Восстановление исходных показателей свертываемости и фибринолитической активности крови после окончания перевязки протоков началось лишь через 2 ч и происходило постепенно, что, очевидно, связано с постепенным открытием лимфовенозных анастомозов, а также обусловлено повышением внутрилимфатического давления, возникшего в результате перевязки протока [29]. Полученные данные свидетельствуют о важном значении лимфы для поддержания коагуляционного и фибринолитического потенциала крови.

Скорость свертывания и фибринолитическая активность лимфы, взятой до узлового протока подколенного лимфатического узла и после него, различны. В послеузловой лимфе наблюдалось уменьшение активности факторов протромбинового комплекса, фибриногена и АТIII и усиление фибринолитической активности. Обнаруженные сдвиги связаны с поступлением факторов свертывания и фибринолиза в посткапиллярные вены, что доказано с помощью фибриногена ^{125}I , введенного в доузловой лимфатический проток [28, 29].

D. Le и соавт. [30] сообщают, что в тканевой жидкости и лимфе полового члена кролика содержание фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови X и VII по сравнению с плазмой снижено в 4—5 раз. Но особенно резко (более чем в 10 раз) в тканевой жидкости и лимфе снижена концентрация факторов V и VIII. Уровень фактора фон Виллебранда (vWF) в лимфе составляет менее 10% от его содержания в плазме. Активность основных ингибиторов — АТIII и ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor — TFPI) — в лимфе составляла 0,38 и 0,4 условных единиц соответственно по отношению к содержанию этих соединений в плазме, принятому за 1. Очень низкая концентрация факторов V и VIII и сравнительно высокий уровень антитромбина и TFPI в интерстициальной жидкости и лимфе полового члена предупреждает развитие экстравазкулярного свертывания.

C. Hanley и соавт. [31] сравнили свертывающую активность лимфы, оттекающей от внутренних органов и бедра барана. Оказалось, что АПТВ и протромбиновое время в лимфе по сравнению с плазмой значительно увеличено. Существенных различий исследуемых показателей лимфы, взятой из указанных регионов, не обнаружено. Аналогичные данные получены авторами при изучении свертывающей активности лимфы у человека.

Результаты исследований, проведенных в нашей лаборатории [4, 5, 10—13, 20, 23—26, 27, 32, 33], были подтверждены G. Miller и соавт. [34], детально изучившими особенности коагуляционной, антикоагулянтной и фибринолитической активности лимфы, полученной из канюлированного доузлового протока у людей. Оказалось, что содержание практически всех факторов свертывания

Сравнительная характеристика свертывающей активности плазмы и лимфы у собак ($M \pm m$) [12]

Показатель	Плазма	Лимфа
Время свертывания в обычной пробирке, с	333 ± 16	705 ± 26
Время свертывания в силиконовой пробирке, с	846 ± 21	1676 ± 41
Время рекальцификации, с	83 ± 6	176 ± 12
АПТВ, с	18,2 ± 0,9	30,1 ± 1,4
Степень тромботеста	5	3
Толерантность к гепарину, с	252 ± 18	765 ± 28
Потребление протромбина, с	26,6 ± 0,6	23,7 ± 1,4
Активность, %:		
фактора V	100 ± 12	24 ± 2,5
фактора VII	100 ± 8,8	38 ± 4,8
фактора VIII	100 ± 11	54 ± 6,4
фактора IX	100 ± 3	42 ± 4,1
фактора X	100 ± 3,2	48 ± 2,6
факторов XI + XII	100 ± 6,2	23 ± 2,8
фактора XIII	100 ± 4,9	31 ± 4,9
Протромбиновое время, с	12,8 ± 0,3	18 ± 0,6
Генерация тромбина (5-я минута)	100 ± 4,9	32 ± 5,7
Активность АТIII, %	100 ± 5,8	21 ± 1,4
Активность антитромбопластина, %	100 ± 6,8	38 ± 3,6
Концентрация фибриногена, г/л	20,3 ± 2,6	10 ± 1,2
Тромбиновое время, с	14,51 ± 0,4	19,6 ± 1,2
Лизис эуглобулиновой фракции, мин	28,7 ± 2,3	18,5 ± 1,6
Содержание продуктов деградации фибрина, мг%	4,7 ± 0,8	8,4 ± 0,1

в лимфе по сравнению с плазмой значительно снижено. Особенно низка в лимфе концентрация факторов VIII и IX, что и обеспечивает медленное образование протромбиназы по внутреннему механизму. Антиген vWF в лимфе человека обнаружить не удалось. По всей видимости, его наличие в лимфе у человека является нецелесообразным, так как в ней содержится чрезвычайно мало тромбоцитов, да и те не способны к агрегации. В отличие от других факторов содержание фактора VIIa в лимфе по сравнению с таковым в плазме оказалось повышенным.

Лимфатические сосуды и лимфатические узлы обладают выраженной тромбопластической активностью [11, 20, 21, 24]. Не исключено, что они содержат в своем составе TF. Если это так, то образование протромбиназы и свертывание лимфы осуществляются в основном по внешнему механизму.

В лимфе по сравнению с плазмой снижена концентрация всех исследуемых естественных антикоагулянтов: TFPI, протеина C, протеина S, C1-ингибитора, α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина. В то же время содержание комплекса TFPI — фактор Ха в лимфе по сравнению с плазмой оказалось повышенным.

В лимфе по сравнению с плазмой крови уровень и активность естественных антикоагулянтов были снижены в меньшей степени, чем эти же показатели факторов свертывания крови. По-видимому, с относительно высоким содержанием таких антикоагулянтов, как АТIII, TFPI и протеин C, в значительной степени связано замедление скорости свертывания лимфы. В то же время концентрация D-димера в лимфе была выше (часто в 5 раз), чем в плазме, что, по мнению G. Miller и соавт. [34], может быть объяснено протеолизом фибриногена и фибрина в интерстиции.

Как могут попадать в интерстициальную жидкость факторы свертывания крови, обладающие высокой молекулярной массой?

Не исключено, что это может осуществляться через регулируемые парацеллюлярные или трансцеллюлярные пути эндотелия капилляров. Кроме того, поступление факторов свертывания крови, антикоагулянтов и фибринолитических агентов в интерстициальное пространство может происходить через межклеточные пространства. Следует указать, что последние подобны воротам, и когда они открыты, то переход высокомолекулярных соединений, находящихся в растворе, осуществляется по непрерывному каналу через эндотелий.

Другими факторами, которые определяют трансцеллюлярное движение факторов свертывания, антисвертывания и фибринолиза через эндотелий, являются заряд клеточной поверхности и транспортируемых молекул, строение субэндотелиального матрикса, а также сила связи молекулы с другими компонентами плазмы, включая частицы липопротеинов и циркулирующие клетки.

Все перечисленные факторы приводят к тому, что концентрация белков в лимфе составляет приблизительно 25% от таковой в плазме, что наблюдалось как в наших исследованиях, так и в опытах G. Miller и соавт. [34].

В то же время концентрация витамин К-зависимых факторов свертывания и антикоагулянтов оказалась в лимфе значительно ниже, чем можно было бы ожидать, исходя из их молекулярной массы.

В наших экспериментах, проведенных на собаках, концентрация продуктов деградации фибриногена (ПДФ) в лимфе была в 2 раза выше, чем в плазме. В наблюдениях G. Miller и соавт. [34], осуществленных на людях-добровольцах, содержание D-димера во многих случаях в лимфе было в 5 раз выше, чем в плазме. В оттекающей лимфе обнаружены активные факторы V, VII и X, что свидетельствует о постоянно протекающем процессе свертывания в интерстициальной жидкости.

Особым вопросом является вариабельность образования и транспорта лимфы. Снижение скорости лимфотока до 300—500 мл/сут (физиологический минимум нормы) может обусловить уменьшение количества поступающих из органов через лимфу в кровь компонентов системы свертывания и фибринолиза в десятки раз по сравнению с увеличенным до 6000 мл/сут (физиологический максимум нормы) поступлением. При патологии этот разрыв становится еще больше [1—3].

В настоящее время доказано, что существует постоянное внутрисосудистое свертывание крови [11, 15, 35—37]. Проведенные нами исследования на животных, а также наблюдения на людях, осуществленные G. Miller и соавт. [34], позволяют говорить о том, что также существует и постоянное свертывание интерстициальной жидкости и лимфы. Об этом, в частности, свидетельствует наличие в тканевой жидкости и лимфе ПДФ, растворимых фибриномономерных комплексов и D-димера. Свёртывание лимфы может быть осуществлено по внешнему механизму, ибо TF содержится в экстравакулярном пространстве, куда из крови постоянно поступают факторы V, VII, IX, X, протромбин, фибриноген и др. [38, 39]. Более того, в тканевой жидкости на микровезикулах может находиться не только TF, поступающий туда из фибробластов, но и комплекс TF:фактор VIIa [22, 40]. Установлено, что околососудистый TF, непосредственно контактирующий с интерстициальной жидкостью, находится в связанном состоянии с фактором VIIa [41] и таким образом может принимать участие во внешнем пути образования протромбиназы. Следовательно, в экстравазальном пространстве,

как и в крови, имеются все условия для свертывания интерстициальной жидкости, а также лимфы.

Таким образом, можно предположить, что при развитии патологических состояний процессы коагуляции должны осуществляться одновременно во всех звеньях единой транспортной системы организма [1—3, 10, 11, 13, 31, 41]. При патологии, только воздействуя на все звенья единой транспортной системы, можно рассчитывать на более существенный терапевтический эффект лечебных мероприятий. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования, говорящие о том, что применение лимфотропной терапии, приводящей к усилению лимфотока в пораженном органе, значительно улучшает результаты лечения, сокращает дозы применяемых лекарственных препаратов, число осложнений, а также сроки пребывания больных в стационаре [1—3, 10, 11, 42—45]. Безусловно, в этом направлении должны быть продолжены экспериментальные и клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. М.: Медицина; 1986.
2. Левин Ю.М. Основы общеклинической лимфологии и эндэкологии. М.: РУДН; 2003.
3. Левин Ю.М. Новый уровень лечения и оздоровления. М.: РУДН; 2008.
4. Кузник Б.И. Свертываемость лимфы и тканевой жидкости. В кн.: Основы общеклинической лимфологии и эндэкологии. М.: из-во РУДН; 2003: 92—107.
5. Кузник Б.И., Мищенко В.П., Будажабон Г.Б., Цыбиков Н.Н. Действие внутривенных вливаний тромбина и гетерогенной крови на свертываемость лимфы. Физиол. журнал СССР. 1976; 10: 1460—3.
6. Bertozzi C.C., Hess P.R., Kahn M.L. Platelets: Covert regulators of lymphatic development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(12): 2368—71.
7. Carramolino L., Fuentes J., García-Andrés C., Azcoitia V., Riethmacher D., Torres M. Platelets play an essential role in separating the blood and lymphatic vasculatures during embryonic angiogenesis. *Circ. Res.* 2010; 106(7): 1197—201.
8. Suzuki-Inoue K., Inoue O., Ozaki Y. Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery prospects. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9(suppl. 1): 44—55.
9. Uhrin P., Zaujec J., Breuss J.M., Olcaydu D., Chrenek P., Stockinger H., et al. Novel function for blood platelets and podoplanin in developmental separation of blood and lymphatic circulation. *Blood.* 2010; 115(19): 3997—4005.
10. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология. Гематология детского возраста. Ростов-на-Д.: Феникс; 2007.
11. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс; 2010.
12. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Цыбиков Н.Н. Сравнительная характеристика свертывающей и фибринолитической активности крови и лимфы. Физиологический журнал СССР. 1976; 6: 867—72.
13. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Малезжик Л.П., Цыбиков Н.Н. Кровь, лимфа, тканевая жидкость, клетка — основные компоненты ДВС-синдрома. В сб.: Материалы международного симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». Тюмень; 2005: 246—9.
14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988.
15. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань; 2000.
16. Шутикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: изд-во СПбГМУ; 2002.
17. Howell W.H. The coagulation of lymph. *Am. J. Physiol.* 1914; 124: 483—6.
18. Drinker C.K. Lymphatic's, Lymph end lymphoid tissue. Cambridge: Harw. Univ. Press; 1941.

19. *Blomstrand R., Nilsson I.M., Dahlback O.* Coagulation studies on human thoracic duct lymph. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15: 248—54.
20. *Будажабон Г.Б.* Физиологические механизмы регуляции свертывающей и фибринолитической активности лимфы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 1975.
21. *Скипетров В.П., Власов А.П., Гольишинов С.П.* Коагуляционнолитическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии. Саранск; 1999.
22. *Папаян Л.П.* Новые перспективы гемостатической терапии с использованием рекомбинантного активированного фактора VII. *Вестник гематологии.* 2009; 1: 42—8.
23. *Мищенко В.П.* Влияние холинхлората на свертываемость крови и лимфы. *Фармакология и токсикология.* 1972; 1: 92—6.
24. *Мищенко В.П., Мищенко И.В.* Физиология системы гемостаза. Полтава; 2003.
25. *Цыбиков Н.Н.* Роль сердечно-сосудистой и лимфатической систем в регуляции свертывания крови при гетеротрансфузионном шоке. *Патология, физиология и экспериментальная терапия.* 1976; 1: 50—5.
26. *Цыбиков Н.Н.* Свертываемость крови и лимфы при гетеротрансфузионном шоке у собак. *Проблемы гематологии и переливания крови.* 1976; 12: 33—6.
27. *Кузник Б.И., Скипетров В.П.* Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.: Медицина; 1974.
28. *Ярошенко И.Ф.* Коагулирующая активность лимфы из грудного лимфатического протока и других лимфатических коллекторов. *Гематология и трансфузиология.* 1985; 9: 27—9.
29. *Ярошенко И.Ф., Курочкин В.И.* Нарушение свертывающей активности афферентной и эфферентной лимфы подколенного лимфатического узла при ожоговой травме у собак. *Патология, физиология и экспериментальная терапия.* 1984; 4: 17—21.
30. *Le D.T., Borgs P., Toneff T.W., Witte M.H., Rapaport S.I.* Hemostatic factors in rabbit limb lymph: relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation. *Am. J. Physiol.* 1998; 274 (3, Pt. 2): 769—76.
31. *Hanley C.A., Johnston M.G., Nelson W.* Coagulation of sheep intestinal and preforemoral lymph. *Lymphology.* 1988; 21(2): 110—5.
32. *Кузник Б.И., Мищенко В.П.* К механизму развития адреналиновой гиперкоагуляции. *Фармакология и токсикология.* 1967; 4: 463.
33. *Кузник Б.И., Мищенко В.П.* Влияние адреналина на свертывание крови и лимфы. *Бюллетень экспериментальной биологии* 1971; 11: 13.
34. *Miller G.J., Howarth D.J., Atfield J.C., Cooke C.J., Nanjee M.N., Olszewski W.L.* et al. Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb. Haemost.* 2000; 83(3): 427—32.
35. *Зубаиров Д.М.* Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2010; 1: 17—21.
36. *Бышевский А.Ш.* О непрерывном осуществлении процесса свертывания крови. *Гематология и трансфузиология* 1984; 7: 36—40.
37. *Бокарев И.Н.* ДВС-синдром. Когда применять этот термин при постановке диагноза. *Атеротромбоз — проблема современности.* М.: Медицинское информационное агентство; 1999: 203—4.
38. *Bae J.S., Rezaie A.R.* Thrombin up-regulates the angiotensin/Tie2 Axis: EPCR occupancy prevents the thrombin mobilization of angiotensin 2 and P-selectin from *Weibel-Palade* bodies. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(5): 1107—15.
39. *Mandal S.K., Pendurthi U.R., Rao L.V.* Cellular localization and trafficking of tissue factor — *Blood.* 2006; 107(12): 4746—53.
40. *Balashova N., Chang F.J., Lamothe M., Sun Q., Beuve A.* Characterization of a novel type of endogenous activator of soluble guanylyl cyclase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(3): 2186—96.
41. *Hoffman M., Colina C.M., McDonald A.G., Arepally G.M., Pedersen L., Monroe D.M.* Tissue factor around dermal vessels has bound factor VII in the absence of injury. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(7): 1403—7.
42. *Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А.* Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: Наука; 2008.
43. *Левин Ю.М.* Прорыв в эндозекологическую медицину. М.: РУДН; 2006.
44. *Мальцев М.В.* Регионарная лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2000.
45. *Мамедов Я.Д.* Свертываемость крови и лимфы, ее коррекция при тромбозе. Баку: Маориф; 1985.

Поступила 12.08.12

ИНФОРМАЦИЯ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярно-генетические и иммуногенетические методы диагностики в практике врача гематолога», которая пройдет в Санкт-Петербурге с 25 по 26 апреля 2013 г.

Организаторы конференции:

Министерство здравоохранения Российской Федерации.
Федеральное медико-биологическое агентство России
ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России

Программа конференции включает в себя лекции и доклады ведущих российских специалистов.

Тематика конференции:

1. Цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования в онкогематологии.
2. Место генетических методов исследования в диагностике и мониторинге современной терапии ХМЛ и других миелоидных неоплазий.
3. Применение цитогенетических и молекулярно-генетических методов анализа в диагностике и мониторинге минимальной остаточной болезни при миелодиспластическом синдроме и острых лейкозах.
4. Детекция прогностически значимых генетических маркеров у больных лимфопролиферативными заболеваниями.
5. Современные проблемы подбора гистосовместимых пар донор-реципиент при аллогенной трансплантации ГСК и деятельности Регистра доноров ГСК.
6. Актуальные вопросы диагностики ПНГ.
7. Гены иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток.
8. Гены цитокинов.
9. Гены системы НРА.

Оргкомитет:

Телефон/факс +7(812) 717 44 66
www.bloodscience.ru