

Прогрессирование атеросклероза и сопутствующего ему ишемического синдрома способствует активации коагуляционного компонента системы гемостаза [2,4, 5, 6]. При этом периодические обострения болезни фактически связаны с острым тромбозом или тромбозом болей того или иного стенозированного участка сосудистого русла. Поэтому прежде чем решать вопрос о профилактике и лечении тромбоопасности у больных хроническими окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), следует более конкретно оценить функциональное состояние основных звеньев системы гемостаза и их резервных возможностей, а также выявить основные механизмы их нарушения.

Цель исследования: выявить нарушения системы гемостаза и фибринолиза у больных атеросклеротическими окклюзиями нижних конечностей в зависимости от степени ишемии и определить пути их коррекции.

Материал и методы исследования

Исследование изменений основных звеньев гемостаза и их резервных возможностей в зависимости от степени ишемии конечностей было проведено у 242 больных ХОЗАНК мужского пола в возрасте от 28 до 80 лет. У 216 пациентов окклюзионное поражение артерий конечностей было обусловлено атеросклерозом (89,3%) и у 26 - тромбангиитом (10,7%). Контрольную группу составили 50 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 30 лет.

Для выявления скрытых резервных возможностей организма в предотвращении тромбообразования исследования всех показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови были проведены в условиях проведения функциональной пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности (ДЛГП) [3].

Общую концентрацию фибриногена в крови определяли гравиметрическим методом по РА Рутберг (1961); фибриногена В - по методу Н. Cummine и R. Lyons в модификации ХД Ломазовой (1971); продукты деградации фибриногена (ПДФ) - по методу Н.С. Godal и U. Abildgaard в модификации В.Г. Лычева (1975), а неполимеризующихся (заблокированных) фибрин-мономерных комплексов - протаминсульфатным тестом по методу В. Lipinski и K. Worowski (1968). Определение толерантности плазмы к гепарину проводили по S. Sigg (1952), концентрации гепарина в крови на базе редуцированного аутокоагуляционного теста крови - по БА. Кудряшовой и ЛА.Ляпиной(1978).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с исследованием параметрических и непараметрических критериев. Достоверность средних различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали (табл. 1), что концентрации фибриногена, фибриногена В и ПДФ в крови прогрессивно возрастали по мере утяжеления степени тяжести ишемии конечностей - соответственно на 30,1%, 71,4% и 600% при ишемии I - НА ст., на 105,3%, 550% и 2600% при ПБ - ША ст., и на 101,3%, 1135% и 2700% при КИНК

Существенное увеличение содержания фибриногена в крови может быть следствием формирования скрытых или явных очагов некроза в ишемизированной конечности. Прогрессивное увеличение содержания в крови фибриногена В является показателем гиперкоагуляции, а резкое увеличение его содержания указывает на развитие ДВС-синдрома и необходимость применения антикоагулянтов прямого действия. Появлению ПДФ в крови предшествует образование фибринных сгустков в сосудистом русле, поэтому обнаружение их повышенного содержания свидетельствует о развитии ДВС-синдрома и может быть единственным диагностическим признаком закупорки сосуда тромбом, не проявляющимся до поры до времени клинически [1].

В ответ на гипоксическую пробу у здоровых лиц содержание фибриногена в крови имело тенденцию к уменьшению, а содержание фибриногена В и ПДФ существенно увеличивалось (соответственно на 300 и 1500%). У больных ХОЗАНК в ответ на пробу существенно изменялось лишь содержание ПДФ у пациентов с ишемией I - ПА ст. (> на 42,8%) и ПБ - ША ст. (> на 14,8%), в то время как у больных с КИНК имела место тенденция к уменьшению содержания ПДФ в крови. Мы расцениваем эти данные как свидетельство прогрессировать ДВС-синдрома и истощения резервных возможной фибринолитической активности крови, достигающее максимального выражения даже при минимальной стрессовой ситуации у больных с КИНК.

Это подтверждается исследованиями фибринолитической системы, которые показали, что по сравнению со здоровыми лицами у больных ХОЗАНК по мере утяжеления ишемии отмечалось прогрессирующее уменьшение содержания в крови гепарина (соответственно тяжести ишемии на 58%, 62% и 55%) и антиромбина III (соответственно на 15%, 24% и 40%) при одновременном возрастании неферментной фибринолитической активности крови (соответственно на 63%, 144% и 138%). В то же время спонтанная фибринолитическая активность крови существенно возросла лишь у больных с КИНК (на 79%), а суммарная - у пациентов с ишемией ПБ - ША и КИНК (соответственно на 21% и 33%).

В ответ на ДЛГП концентрация гепарина в крови у здоровых лиц уменьшалась на 28% ($P < 0,05$), в то время как у больных ХОЗАНК она существенно не изменялась. При этом содержание антиромбина III у здоровых лиц возросло

на 19%, а у больных ХОЗАНК еще более уменьшалось (соответственно тяжести ишемии на 21%, 24% и 23% от исходных данных) ($P < 0,05$). Полученные данные подтверждают предположение о том, что в эндотелии пораженных атеросклерозом сосудов нарушается продукция антитромбина III, что в сочетании с низким содержанием гепарина в крови сопровождается значительным снижением противосвертывающей активности плазмы крови.

Об истощении резервов фибринолитической активности крови по мере утяжеления ишемии, в частности, свидетельствует тот факт, что у здоровых лиц и у больных с ишемией I - ПА ст. суммарная фибринолитическая активность крови возрастала соответственно на 70% и 27%, в то время как у пациентов с ПБ - ША и КИНК она, наоборот, уменьшалась соответственно на 15% и 17% ($P < 0,05$). При этом неферментативная фибринолитическая активность крови увеличивалась у здоровых лиц и у пациентов с КИНК соответственно на 115% и 37% ($P < 0,05$), существенно не изменяясь у больных с ишемией I - ПА и ПБ - ША ст. Спонтанная фибринолитическая активность крови увеличивалась у здоровых лиц и пациентов с ишемией I - ПА и ПБ - ША ст. соответственно на 29,5% и 106% и уменьшалась на 11% у больных с КИНК ($P < 0,05$).

Выводы

Проведенные нами исследования показали, что тромбоопасность развивается уже при начальных проявлениях хронической ишемии конечностей и неуклонно прогрессирует по мере ее утяжеления. При ПБ - ША ст. ишемии она уже характеризуется таким повышением активности всех фаз свертывания крови со сдвигом гемокоагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции, которое свидетельствует о развитии хронического, латентно протекающего диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. У больных с КИНК тромбоопасность приобретает максимально выраженный характер, развивающиеся изменения гемостаза характерны для прогрессирующего ДВС-синдрома с переходом его из 1-й во 2-ю фазу. При этом нарушение шаткого равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови происходит в результате минимальных стрессовых ситуаций, что наглядно продемонстрировали исследования с ДЛГП. Полученные данные позволяют утверждать, что у больных ХОЗАНК малая эффективность профилактики и лечения тромбозов гепарином связана с дефицитом АТ III, поэтому в схему лечения целесообразно включение препаратов, содержащих АТ III, в частности свежезамороженной плазмы, а также средств, способствующих выработке эндогенного АТ III - антикоагулянтов непрямого действия и анаболических стероидов.

Изменение показателей коагулограммы у больных ХОЗАНК в зависимости от степени тяжести ишемии

Показатель	Здоровые	Степень тяжести ишемии		
		I-ПА	ПБ - ША	КИНК
Исходные данные				
Фг, г/л	2,26 ± 0,07	2,94 + 0,08*	4,64 ± 0,55*	4,55 ± 0,46*
ФгВ, г/л	0,14 ± 0,02	0,24 + 0,04*	0,91 + 0,15*	1,73 ± 0,04*
ПДФ, г/л	0,01	0,07 + 0,02*	0,27 ± 0,09*	0,28 + 0,04'
ТПГ, мин.	5,65 ± 0,26	6,40 ± 0,18	5,81 ± 0,66	4,96 ± 0,23
Гепарин, ед./мл	0,60 + 0,05	0,25 + 0,02*	0,23 ± 0,01*	0,27 ± 0,07*
АТ III, %	100,00 ± 2,90	85,00 + 1,60*	76,00 ± 2,10*	60,00 ± 2,70*
ФА, %	7,92 + 0,39	7,61 + 1,20	8,14 ± 0,71	14,15 ± 0,73*
СФА, %	14,54 ± 0,24	15,56 ± 2,51	17,65 ± 1,94*	19,40 ± 1,17'
НФА, %	4,16 ± 0,02	6,78 ± 0,38*	10,15 ± 0,38*	9,90 ± 1,12'
Данные после пробы с гипоксией				
Фг, г/л	2,02 ± 0,04	3,15 ± 0,08	4,13 ± 1,16	5,18 ± 0,37
ФгВ, г/л	0,42 ± 0,18"	0,31 ± 0,03	0,74 ± 0,11	1,63 ± 0,03
ПДФ, г/л	0,15 + 0,08"	0,10 ± 0,02"	0,31 ± 0,02"	0,25 ± 0,05
ТАГ, мин.	5,18 + 0,39	6,32 ± 0,19	7,94 ± 0,36*	5,34 ± 0,75

Гепарин, ед./мл	0,43 ± 0,02*	0,24 ± 0,02	0,21 ± 0,05	0,32 ± 0,06
АТ III, %	119,00 ± 3,50*	67,00 ± 2,50	58,00 ± 2,8*	46,00 ± 1,80
ФА%	10,21 ± 0,51*	7,98 ± 0,23*	16,76 ± 1,84*	12,60 ± 0,56*
СФА, %	24,78 ± 0,36*	19,84 ± 0,63*	14,95 ± 2,16*	16,10 ± 1,16*
НФА, %	8,96 ± 0,02*	8,03 ± 0,55	9,85 ± 0,24	13,60 ± 0,81*

Примечание. Фг — общий фибриноген; ФгВ — фибриноген В; ПДФ — продукты деградации фибриногена; ТПГ — толерантность плазмы к гепарину; АТIII — антитромбин III; ФА -спонтанная фибринолитическая активность крови; СФА -суммарная фибринолитическая активность крови; НФА — неферментативная фибринолитическая активность крови;" — статистически значимые отличия ($P < 0,05$) от показателей у здоровых лиц; " — статистически значимые отличия от исходных данных.