

during cardiopulmonary bypass with ZK 36374: a new prostacyclin analogue. J. Extracorporeal Technol., 1987, 19, 1, 18. 10. La Duca F., Mills D. Neutralization of heparin using a protamine filtration assay and the activated clotting time test. J. Extracorporeal Technol., 1987, 19, 3, 358—364. 11. Pearson D. T. Blood gas control during cardiopulmonary bypass. Perfusion, 1988, 1, 3, 113—133.

УДК 616.127—005.8—036.868—07:616.151.5

И. И. МЯГКОВ, В. Р. ТРОЦЮК, М. Я. ЯСНИЦКАЯ, Л. В. ЗОРЯ, В. Д. ПРИШЛЯК,
Г. Д. ЖУЛКЕВИЧ

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ И СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМЫ КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ИНФАРКТА МИОКАРДА

К настоящему времени известно, что три важнейшие протеолитические системы крови—калликреин-кининовая, свертывающая и фибринолитическая—самым тесным образом связаны между собой. Это доказательство подтверждается тем обстоятельством, что активация систем свертывания и кининообразования осуществляется с помощью одного и того-же фактора—фактора Хагемана (ФХ), участие которого, как пускового механизма в активации калликреина, было показано в работах [4—6, 9—11, 13—15].

Для проявления активности ФХ необходимо присутствие факторов—высокомолекулярного кининогена (фактора Фиттижеральда) и прекалликреина (фактора Флетчера), которые, являясь белковыми компонентами кининовой системы, включаются в активацию не только кининогенеза, но и свертывания крови и фибринолиза [3, 4]. На существующую взаимосвязь между указанными биологическими системами указывает и определенное сходство этих ферментов—калликреина, тромбина и пламина. По своей биохимической природе—это сериновые протеиназы; они обладают эстеразной активностью, а также близки по своим физико-химическим свойствам и субстратной специфичности [2].

Целью настоящей работы было проведение исследований показателей калликреин-кининовой (ККС) и свертывающей систем крови в динамике лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) на различных этапах реабилитации (стационарном, поликлиническом и санаторном).

Материалы и методы исследований. Обследованию было подвергнуто 200 больных ИМ (75 женщин и 125 мужчин) в возрасте от 28 до 70 лет. В зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ) все больные были разделены на 2 группы: в I вошли 83 больных, у которых ИМ развился на фоне гипертонической болезни (ГБ); во II—117 больных, у которых ИМ развился на фоне атеросклероза без АГ.

Для характеристики ККС проводилось исследование общей БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови [10, 12], содержание α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) [2, 11, 12], кининазной [2, 9] и общей антитриптической активности сыворотки крови [2, 3, 9—11]. Состояние свертывающей системы крови определяли по протромбиновому индексу, потреблению протромбина, времени рекальцификации, толерантности плазмы к гепарину и содержанию свободного гепарина [1]. Исследование этих показателей проводили в первые 1—2 дня после поступления в стационар и при выписке (на 5—6-й неделе от начала заболевания—период рубцевания), в конце санаторного (7—10 недель) и поликлинического этапов. В качестве контрольных служили показатели, полученные при обследовании 30 здоровых лиц в возрасте от 32 до 60 лет. Результаты исследований обработаны математико-статистическим методом Е. В. Монцевичюте-Эрингене [8].

Результаты и обсуждение. В наших наблюдениях (табл. I), у больных в обеих группах в острой стадии ИМ имелась выраженная активация ККС, которая проявлялась в следующем:

—значительно повышалась БАЭЭ-эстеразная и общая антитриптическая (ОАТРА) активности. Известно, что ОАТРА является интегральным показателем состояния в целом ККС крови, поскольку отражает содержание основных ингибиторов трипсина в сыворотке крови— α_2 -МГ и, в большей мере, α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП), на долю которого приходится около 90% ОАТРА [2, 3, 9];

—снижалась кининазная активность, падал титр карбоксипептидазы N, которая, как известно, выполняет кининразрушающую функцию [8—10]. В острой стадии ИМ снижалась также концентрация α_2 -МГ, косвенно указывающая на повышение уровня калликреина, что позволяет сделать вывод об увеличении титра ОАТРА за счет повышения титра α_1 -ИП.

При сравнении показателей в обеих группах (табл. I) видно, что более существенные сдвиги в состоянии ККС наблюдались у тех больных, у которых ИМ развился на фоне ГБ. Таким образом, увеличение содержания ингибиторов протеолиза и кининогенеза следует рассматривать, по нашему мнению, как компенсаторную реакцию организма в ответ на более выраженную активацию ККС, протеслитических ферментов крови и тканей у больных ИМ, развившемся на фоне ГБ. Полученные нами результаты исследований, касающиеся активации ККС при ГБ, находятся в соответствии с ранее полученными нами данными [9—11].

В период рубцевания (табл. I) БАЭЭ-эстеразная активность у больных обеих групп достоверно снижалась, уровень же α_2 -МГ увеличивался и приближался, примерно, к контрольным цифрам. Кининазная активность повышалась в обеих группах, хотя и оставалась значительно ниже показателей здоровых людей, а ОАТРА находилась на уровне контрольных величин.

Таким образом, в стадии рубцевания ИМ активность ККС сни-

Таблица 1.

Показатели калликреин-кининовой системы крови на различных стадиях
инфаркта миокарда

Показатель	Контроль- ная группа (n=30)	ИМ на фоне гипертонической болезни (I группа)				ИМ без артериальной гипертонии (II группа)			
		ОС (n=83)	ПР (n=72)	СЭР (n=38)	ПЭР (n=41)	ОС (n=117)	ПР (n=92)	СЭР (n=35)	ПЭР (n=55)
БАЭЭ—эстеразная активность, мкмоль/л Р	250,0±17,9	534,2 ±37,9 <0,001	320,0 ±27,9 <0,05	308,8 ±22,6 <0,05	303,8 ±22,8 >0,1	420,5 ±35,9 <0,001	310,8 ±22,8 <0,05	285,9 ±8,8 >0,1	273,6 ±17,2 0,1
Карбоксипептида- за, мкмоль/л Р	706,0±36,5	408,6 ±22,5 <0,001	509,4 ±26,8 <0,001	603,4 ±22,8 <0,05	611,9 ±21,7 <0,05	456,8 ±17,9 <0,001	591,8 ±23,9 <0,001	625,2 ±16,4 <0,05	*
α_2 -макроглобулин, г/л Р	2,36±0,201	1,37 ±0,21 <0,001	2,14 ±0,11 >0,1	2,19 ±0,13 >0,1	2,28 ±0,14 >0,1	1,79 ±0,09 <0,05	2,15 ±0,16 >0,1	*	*
Общая антитрип- тическая актив- ность, г/л Р	2,19±0,321	3,42 ±0,44 <0,05	2,71 ±0,29 >0,1	2,52 ±0,35 >0,1	2,18 ±0,28 >0,1	2,78 ±0,38 >0,1	2,38 ±0,29 >0,1	*	*

Примечание: ОС—острая стадия инфаркта; ПР—период рубцевания инфаркта миокарда; СЭР—санаторный этап реабилитации; ПЭР—поликлинический этап реабилитации; *—показатели примерно те же, что и в контроле.

жаются в обеих группах примерно в одинаковой степени. Исключение составляет кининазная активность, которая в I группе была ниже, чем во II (табл. I).

В конце санаторного этапа реабилитации у больных I и II групп титр БАЭЭ-эстеразной активности находился на уровне показателей в стадии рубцевания, незначительно отличаясь от контрольных цифр ($P=5\%$). То же можно сказать и о содержании α_2 -МГ и ОАТРА, однако результаты исследований не достоверны ($P>10\%$). Уровень карбоксипептидазы N у больных I группы достоверно повышался по сравнению с предыдущим этапом ($P=0,9\%$); в то же время он был существенно ниже показателя здоровых лиц ($P=1,6\%$), а у пациентов II группы он почти нормализовался ($P=5\%$).

В процессе реабилитации на поликлиническом этапе все исследуемые показатели существенно не изменялись по сравнению с санаторным этапом; кроме кининазной активности у больных I группы, которая оставалась, примерно, на прежнем уровне и была ниже контрольных цифр.

Как показывают наши исследования, в острой стадии ИМ наблюдается активация всей ККС, и она была более выражена у больных с фоном ГБ, которую можно расценивать как проявление ее адаптивной роли, направленной на коррекцию гемодинамики и улучшение коронарного кровообращения. Активность этой системы к концу стационарного лечения снижается; однако при ИМ на фоне АГ нормализация некоторых ее показателей на последующих этапах реабилитации происходит медленнее, чем у больных ИМ без АГ. В этой связи правомерно сделать вывод о том, что ГБ оказывает отягчающее влияние на течение ИМ. В этом плане наши данные находятся в соответствии с литературными [6].

При исследовании больных острым ИМ в обеих группах мы наблюдали изменения показателей свертывающей системы крови в сторону гиперкоагуляции. При этом было отмечено (табл. 2) достоверное увеличение протромбинового индекса и времени потребления протромбина ($P<0,1\%$); а также показатели, как время рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину и уровень свободного гепарина, наоборот, уменьшались ($P<0,1\%$). Необходимо также отметить (табл. 2), что синдром гиперкоагуляции был более выражен у больных ИМ, развившемся на фоне ГБ, чем без нее. В стадии рубцевания в обеих группах отмечалась положительная динамика изменений показателей свертывающей системы, однако нормализовался только показатель толерантности плазмы к гепарину ($P=5\%$).

В обеих группах в стадии рубцевания (табл. 2) еще оставалась тенденция к существенному уменьшению протромбинового индекса ($P=4-9\%$), времени потребления протромбина ($P=5-9\%$) и увеличению времени рекальцификации ($P=0,3-7\%$).

На санаторном этапе реабилитации, по сравнению со стацио-

Таблица 2

Показатели свертывающей системы крови на различных стадиях инфаркта миокарда

Показатель	Здоровые лица (n=30)	I группа				II группа			
		ОС (n=83)	ПР (n=73)	СЭР (n=41)	ПЭР (n=38)	ОС (n=117)	ПР (n=92)	СЭР (n=35)	ПЭР (n=55)
Протромбиновый индекс, % Р	95,4±1,7	125,4 ±1,56 <0,001	99,6 ±1,21 <0,05	*	100,2 ±1,34 <0,05	114,12 ±1,51 <0,001	92,1 ±1,19 >0,1	*	*
Потребление протромбина, сек Р	73,4±3,3	103,9 ±1,69 <0,001	78,8 ±1,38 >0,1	*		95,8 ±1,52 <0,001	67,0 ±1,12 <0,05	*	*
Время рекальцификации, сек Р	78,5±2,1	56,9 ±1,42 <0,001	72,2 ±1,11 <0,05	76,2 ±2,2 >0,1	*	68,5 ±1,2 <0,001	74,14 ±1,21 >0,1	*	*
Толерантность плазмы к гепарину, сек Р	190,0±3,7	145,8 ±2,54 <0,001	*	*	182,1 ±2,19 <0,05	159,2 ±2,32 <0,001	*	*	*
Свободный гепарин, сек Р	4,5±0,2	2,78 ±0,18 <0,001	3,07 ±0,16 <0,05	4,24 ±0,20 >0,1	*	3,44 ±0,21 <0,001	3,95 ±0,16 <0,05	*	*

Примечание: ОС—острая стадия инфаркта миокарда; ПР—период рубцевания инфаркта миокарда; СЭР—санаторный этап реабилитации; ПЭР—поликлинический этап реабилитации; *—показатели примерно те же, что и контрольные.

нариым, у больных обеих групп достоверно снижались протромбиновый индекс и потребление протромбина, увеличивалось время рекальцификации и свободного гепарина. Показатели их, примерно, приближались к контрольным цифрам (табл. 2).

На поликлиническом этапе реабилитации величины всех исследуемых показателей свертывающей системы крови соответствовали контрольным, несмотря на изменение некоторых из них (снижение толерактности плазмы к гепарину до $182,1 \pm 2,19$ ($P=5\%$) и увеличение протромбинового индекса до $100,2 \pm 1,34$ ($P=3\%$) — у больных I группы.

Приведенные нами данные указывают на то, что в острой стадии ИМ изменяется гемостатический потенциал крови в сторону гиперкоагуляции, который был более выражен у больных ИМ, развившемся на фоне ГБ. Такое усиление активности свертывающих свойств крови связано, по-видимому, как с наличием тромбоза коронарных артерий, так и глубокими изменениями нейрогуморальной системы, имевшими место у больных ИМ. К таким изменениям относятся: повышение активности симпато-адреналовой системы, увеличение содержания в крови кортикостероидов, гистамина, кининов и других биологически активных веществ, тканевого тромбопластина, влияющих на функцию тромбоцитов, активность фибринолиза и плазменных факторов свертывания крови [4, 7].

Результаты проведенных нами исследований указывают на значительную активацию ферментных систем у больных ИМ, особенно в остром его периоде, которые участвуют в освобождении кининов и изменении гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Вероятно, характер, степень выраженности и зависимость показателей исследуемых систем в динамике лечения обусловлены не только активностью систем кининообразования и свертывания через общие для них связывающие факторы, но и участием кининовой системы в регуляции свертывания крови.

Тернопольский государственный медицинский институт

Поступила 15/I 1990 г.

И. И. УЗДАЧУК, д. м. н. СЛОЖИНСКИЙ, У. В. ВАСИЛЬЧУК, Л. В. ЗОРОВА,
д. м. н. ПЕТРОВИЧ, д. м. н. ПАВЛОВ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УСЛУГ И ТЕХНИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ

У д ф н ф н и д

Здесь излагается суть исследования, проведенного в лаборатории, и результаты, полученные в ходе исследования, а также выводы, сделанные на основании полученных данных.



I. I. Myagkov, V. R. Trotsyuk, M. Ya. Yasnitskaya, L. V. Zorya.
V. D. Prishlyak, G. D. Zhulkevich

Callicreine Kininic and Coagulating Systems of the Blood at Different Stages of Myocardial Infarction

Summary

The data of the studies of kininic and coagulating systems of the blood in patients with myocardial infarction at different stages of physical rehabilitation are brought in the article. It is established that the activity of these systems increases acutely, especially in the acute stage of myocardial infarction and in a greater degree at the presence of hypertensive disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Маляровский В. Н., Ойсин И. А. Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. М., Медгиз, 1962, 188.
2. Веремеенко К. Н. Кининовая система. Киев, «Здоров'я», 1977, 138.
3. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев, «Здоров'я», 1988, 199.
4. Иванов Е. П. Диагностика нарушений гемостаза. Минск, Беларусь, 1983, 222.
5. Кисилев В. И., Рыжков А. А., Уланов А. П., Куликов В. П., Панченко А. Л. Тер. архив. 1982, 12, 87—90.
6. Лещинский Л. А., Пименов Л. Т., Суднева Л. И. Сов. медицина, 1983, 4, 61—65.
7. Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., Бокарев И. Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней, М., Медицина, 1976, 192.
8. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Пат. физиол. и экспериментальная терапия, 1964, 4, 71—78.
9. Мягков И. И., Ясницкая М. Я., Пришляк В. Д., Бадюк Р. А., Чернявская Г. Ф., Гариан М. П., Попович Г. А. Состояние кининовой и свертывающей системы крови у больных инфарктом миокарда. Республиканская конференция «Проблемы ишемической болезни сердца». Тезисы докладов. Киев, 1986, 17—18.
10. Мягков И. И., Ясницкая М. Я., Охримович Л. М., Пришляк В. Д., Бадюк Р. А., Жура И. И., Сергеев Л. Н. Состояние компонентов калликреин-кининовой системы крови у больных гипертонической болезнью, стенокардией и инфарктом миокарда. Республиканский межведомственный сборник «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность», Киев, «Здоров'я», 1988, 20, 71—74.
11. Мягков И. И., Ясницкая М. Я. и др. Кардиология, 1985, 88—91.
12. Пасхина Т. С., Егорова Т. П., Зыкина В. П. и др. В кн.: «Современные методы в биохимии», М. Медицина, 1968, 232—261.
13. Cochrane C. J., Ullevith J. In: Biological Amplification Systems in Immunology, 5, 1977, 205—207.
14. Colman K. W. Formation of human plasma kinine. N. Eng. J. Med., 1971, 291, 5, 509—515.
15. Murano K. Am. J. Haematol., 1978, 5, 409—417.

УДК 616.12—08

Р. С. ГАБРИЕЛЯН, А. А. НАЛЯН, Л. С. ОГАНЕСЯН, М. А. АСАТРЯН

ОСОБЕННОСТИ ТРАКТОВКИ ПОКАЗАТЕЛЯ «ДВОЙНОЕ ПРОИЗВЕДЕНИЕ» ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТЕ У БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА

Среди параметров, характеризующих функциональное состояние миокарда при физическом нагрузочном тесте, особое место занимает