

П. И. ТОЛСТЫХ, М. И. ТИТОВА

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ АНТИФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

В опытах воспроизведены белковая сенсibilизация и анафилактический шок. Свертывающая система крови имела тенденцию в процессе сенсibilизации и начальном периоде шока к гипокоагуляции и характеризовалась усилением протеолиза коагулянтных белков. В терминальном периоде показатели гемостаза имели тенденцию к нормализации, а в половине экспериментов — к гиперкоагуляции. Применение ингибиторов протеолиза в раннем периоде шока позволяло купировать эти процессы.

До настоящего времени нет ясного представления о последовательности нарушений, происходящих в системе гемостаза при развитии анафилактического шока после введения разрешающей дозы антигена при сенсibilизации.

Тромбогенная теория шока [5, 6] не смогла объяснить клинические и экспериментальные наблюдения [2, 9], показавшие безуспешность применения гепарина при развившейся анафилаксии. Накопленный экспериментальный и клинический материал, показавший эффективность антиферментной терапии (Е. А. К. К., трасилол, контрикал) при анафилактическом шоке и аллергических реакциях [1, 8, 9], поставил задачу изучения состояния системы гемостаза при белковой сенсibilизации и анафилактическом шоке для уточнения схем применения ингибиторной терапии в лечебных и профилактических целях. Для решения этого вопроса нами в опытах на морских свинках воспроизведена белковая сенсibilизация и анафилактический шок.

Материалы и методы

Опыты проведены на 60 морских свинках мужского пола весом 200—250 г. Животных сенсibilизировали однократной подкожной инъекцией нормальной лошадиной сыворотки (НЛС) из расчета 8 мг белка на 100 г веса. Анафилактический протрагированный шок вызывали инъекцией антигена (НЛС) в брюшную полость (8 мг белка). Кровь забирали у контрольных (10) и подопытных (50) животных, разделенных на 5 групп (по 10 животных в каждой), из яремной вены по методике Г. Ребигер [4]. В первых трех группах кровь изучалась на 14-е сутки после белковой сенсibilизации, в начальной стадии и терминальном периоде анафилактического шока; в четвертой группе, леченной трасило-

лом, из расчета 5000 мг/кг веса животного и в пятой, леченной амбеном, из расчета 2 мг/кг веса.

Состояние свертывающей и фибринолитической системы крови оценивалось по следующим параметрам. 1. Фибринолитическая активность (метод Ковальского, Копек, Ниверовского). 2. Активность антиплазминов (метод Н. И. Шилко и Е. П. Иванова). 3. Количество фибриногена (метод Р. А. Рутенберг) с проведением дифференцировки между В-фибриногеном, коагулирующим и воспалительным А-фибриногеном с помощью реакции Лайонесса. 4. Тромбиновое время (метод Sirmay). 5. Уровень свободного гепарина (метод Sirmay). 6. Тромботест (метод Ита). 7. Фибростабилизирующий фактор Laki Logand (метод В. П. Балуда). 8. Протромбированный комплекс (метод Leman). 9. Время свертывания крови Lee Wiat.

Исследование системы гемостаза проводилось в период белковой сенсibilизации, в начальной стадии анафилактического шока и в терминальном периоде шока.

Полученные данные сопоставлялись с данными показателей коагулограммы контрольной группы. При белковой сенсibilизации отмечались следующие изменения в системе гемостаза.

1. Активация системы фибринолиза за счет повышения уровня фибринолитической активности до 158 ± 13 мин (80 ± 10 мин) и снижения активности антиплазминов, достигавшая уровня $0,4 \pm 0,1$ ($3,2 \pm 0,5$ ед.).

2. Отмечено резкое повышение уровня свободного гепарина до $40,3 \pm 0,5$ сек ($15,7 \pm 0,8$ сек) и антитромбиновой активности (тромбиновое время равнялось 62 ± 4 сек при норме 35 ± 3 сек).

3. Наблюдалось некоторое повышение количества фибриногена до 370 ± 10 мг% (305 ± 15 мг%) за счет увеличения воспалительного фибриногена—А.

4. Активизировался фибростабилизирующий фактор Laki Logand, достигая уровня 147 ± 9 сек (129 ± 13 сек). Выявленное повышение уровня свободного гепарина антитромбиновой и фибринолитической активности с падением уровня антиплазминов можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма против возможного внутрисосудистого свертывания крови при иммунологических реакциях и сенсibilизации организма [3].

Гепарин, кроме антикоагулянтного эффекта, обладает десенсibilизирующим и противовоспалительным действием, инактивируя гистамин и другие биоамины, поддерживающие реакцию сенсibilизации. Поэтому отмечаемую гипергепаринемию в опытах при воспроизведении белковой сенсibilизации, по-видимому, следует рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на купирование процессов сенсibilизации.

Анафилактический шок был получен после введения разрешающей дозы антигена сенсibilизированному животному. Наши данные показали, что изменения в системе гемостаза при анафилактическом шоке носят фазовый характер.

Исследования в области патогенеза анафилактического шока подчеркнули значение чрезмерного активирования протеаз с накоплением продуктов протеолиза и свободного гепарина [7, 9].

Картина изменений в системе гемостаза, наблюдавшаяся в первый период анафилактического шока, действительно характеризует процессы усиленного протеолиза коагулянтных белков.

Резко активизируется система фибринолиза — лизис эуглобулинового сгустка наступает через 75 ± 10 мин (180 ± 10 мин). Активность антиплазминов патологически снижается до $0,3 \pm 0,1$ ед ($3,2 \pm 0,5$ ед). Понижается уровень фибриногена до 170 мг% (305 ± 15 мг%) за счет усиленного его протеолиза. Антитромбиновая активность возрастает в 2 раза по сравнению с нормой, достигая уровня 74 ± 3 сек (35 ± 3 сек) за счет поступления в кровоток продуктов распада фибриногена, обладающих антитромбиновыми свойствами. Наблюдается дальнейшее увеличение уровня свободного гепарина до 61 ± 6 сек при норме $15,7 \pm 0,8$ сек. Падает активность фибринстабилизирующего фактора до 85 ± 7 сек (120 ± 13 сек), а активность протромбинового комплекса снижается до $50 \pm 0,5\%$ ($85 \pm 2\%$).

В терминальный период анафилактического шока показатели гемостаза имеют тенденцию к нормализации, однако в половине экспериментов развилась картина гиперкоагуляции с резким дефицитом в уровне свободного гепарина до $9,2 \pm 0,5$ сек ($15,7 \pm 0,8$ сек). Изменения в системе гемостаза при сенсibilизации и анафилактическом шоке продемонстрированы в табл. 1.

Таблица 1

Изменения в системе гемостаза при сенсibilизации и анафилактическом шоке

Показатели коагулограммы	Контроль	Сенсibilизация	Анафилактический шок	
			начало	терминальный период
Фибр. акт. (в мин)	180 ± 10	158 ± 13	75 ± 10	195 ± 12
Антиплазмины (в ед.)	$3,2 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$1,56 \pm 0,2$
Фибриноген (в мг%)	305 ± 15	370 ± 10	170 ± 0	265 ± 13
A — фибриноген	++	(+)	(+)	+++
B — фибриноген	+	+++	(-)	
Тромбиновое время (в сек)	35 ± 3	62 ± 4	74 ± 3	$32 \pm 0,2$
Свободный гепарин (в сек)	$15,7 \pm 0,8$	$40 \pm 3,5$	61 ± 6	$9,2 \pm 0,5$
Фибриназа (в сек)	129 ± 13	147 ± 9	85 ± 7	125 ± 4
Протромб. индекс (в %)	85 ± 2	$78 \pm 3,5$	$50,5 \pm 0,5$	80 ± 2

Определение фазовости в характере изменений системы гемостаза имеет важное значение при разработке схем применения корректирующей терапии при лечении анафилактического шока.

Полученные экспериментальные данные показали, что применение гепарина в ранний период анафилактического шока не может быть эф-

фактивным, так как имеется гипокоагуляция за счет повышенного протеолиза коагулянтных белков с развитием выраженной гипергепаринемии и гиперфибринолиза. В начальный период анафилактического шока обоснованным является применение ингибиторной терапии, направленной на блокаду гипокоагуляционных реакций и повышенного протеолиза, что согласуется с накопленным клиническим материалом о противоаллергическом действии ЕАКК при анафилаксии. Применение ингибитора протеолиза (амбен) у экспериментальных животных в начальном периоде развития анафилактического шока продлило их жизнь на 1,5—2 часа.

В контрольной группе без применения ингибиторов протеолиза при развитии анафилактического шока все экспериментальные животные погибли сразу.

Применение ингибиторов протеолиза (амбен и тразилол) в ранний период шока позволяет купировать процессы протеолиза, и показатели коагулограммы приближаются к норме, выведенной на контрольной группе животных. Наиболее выраженным антипротеолитическим эффектом обладает животный ингибитор—тразилол. Показатели системы гемостаза при анафилактическом шоке после применения ингибиторов протеолиза (амбена и тразилола) приведены в табл. 2. Применение ин-

Таблица 2

Показатели системы гемостаза при анафилактическом шоке после применения ингибиторов протеолиза (амбен и тразилол)

Показатели коагулограммы	Контроль	Анафилакт. шок, начальн. период	Ингибиторная терапия	
			амбен	тразилол
Фибр. акт. (мин)	180±10	75±10	183±10	186±5
Антиплазмин (в ед.)	3,2±0,5	0,3±0,1	2,1±0,1	2,5±0,3
Фибриноген (в мг%)	305±15	170±10	263±12	315±11
Тромбиновое время (в сек)	35±3	74±3	38,2±2	36,6±3
Свободный гепарин (в сек)	15,7±0,8	61±6	16,4±1	15±0,3
Фибриназа (в сек)	129±13	85±7	84±3	121±3,5
Протромб. индекс (в %)	85±2	50,5±0,5	72±4	73±3,5

гибиторов протеолиза в терминальной фазе анафилактического шока является неэффективным и противопоказанным мероприятием, так как на фоне имеющихся гиперкоагуляционных изменений в системе гемостаза оно будет способствовать усилению процессов внутрисосудистого свертывания крови и переходу нестабильного фибрина в стабильный [3].

Полученные результаты показывают важность изучения системы гемостаза для характеристики патогенеза анафилактического шока и разработки патогенетически обоснованных принципов корригирующей терапии.

Պ. Ի. ՏՈՒՍՏԻԽ, Մ. Ի. ՏԻՏՈՎԱ

ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ ՀԱԿԱՖԵՐՄԵՆՏԱՅԻՆ
ԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՈՐՈՇ ՀԱՐՑԵՐԸ ԱՆԱՖԻԼԱԿՏԻԿ ՇՈԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Արական սեռի 200—250 դ քաշով 60 ծովային խոզուկների վրա կատարված փորձերում վերարտադրվել է սպիտակուցային սենսիբիլիզացիա և անաֆիլակտիկ շոկ:

Այդ կենդանիների մոտ արյան մակարդման և ֆիբրինոլիտիկ համակարգերը ուսումնասիրվել են մինչև սենսիբիլիզացիան, սենսիբիլիզացիայի պրոցեսում, անաֆիլակտիկ շոկի նախնական ստադիայում և թերմինալ պերիոդում: Անաֆիլակտիկ շոկի առաջին պերիոդում հեմոստազի համակարգում փոփոխությունների դիտվող պատկերը բնութագրվում է կոագուլյանտային սպիտակուցների պրոտեոգիզի ուժեղացմամբ, անաֆիլակտիկ շոկի թերմինալ պերիոդում հեմոստազի ցուցանիշները ունեն նորմալացման հակում, իսկ փորձերի կեսում վարզանում է հիպերկոագուլյացիայի պատկեր:

Հետազոտությունների ստացված արդյունքները ցույց են տալիս հեմոստազի համակարգի ուսումնասիրման կարևորությունը անաֆիլատիկ շոկի պոթոգենեզի բնութագրման և կանոնավորող թերապիայի պաթոգենետիկ հիմնավորված սկզբունքների մշակման համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ахунова А. М. Дисс. канд. М., 1972.
2. Красноперов Ф. К., Галкин Е., Алханова Н. А. Гепарин, 1973, стр. 166.
3. Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. М., 1970.
4. Ребигер Р. Морская свинка. М., 1929.
5. Hardaway P. M., Yames P. M., Anderson P. W. Jama, 199:779, 13, 1967.
6. Hardaway P. M. Amer. J. Cardiol., 20:161, 1967, 73 СТ.
7. Zoltan Horn. Оценка лечения гепарином. Будапешт, 1963.
8. Т. Sach Paloch. Венгерская фармакотерапия, 1971, 2, стр. 92.
9. Mursa A. Румынское мед. обозрение, 1973, 2, стр. 67.