ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XVI, № 2, 1976

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.36—008.5

Р. А. БУРНАЗЯН, В. И. КИЯНОВ, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ

АНТИТРОМБИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВНЕПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Исследовались общая антитромбиновая активность и активность антитромбинов II, III, IV при экспериментальном внепеченочном холестазе у крыс. Установлено, что при холестазе наблюдается снижение общей антитромбиновой активности главным образом за счет антитромбина IV и что в механизме гипокоагуляции, наблюдающейся при холестазе, изменение антитромбиновой активности существенного значения не имеет.

При механической желтухе в пред- и послеоперационных периодах наблюдается понижение свертывания крови, и нередко возникают геморрагические осложнения [2, 5]. В механизме этих осложнений наряду с другими факторами определенное значение придается увеличению гепарина в крови [2, 6]. Как известно, гепарин совместно со своим сывороточным кофактором образует антитромбин II. Кроме того, антитромбиновая активность крови зависит от наличия других антитромбинов: антитромбина I—фибрина, способного адсорбировать значительное количество тромбина; антитромбина III, относящегося к α-липопротеинам; антитромбина IV—акцелератора антитромбина, участвующего в превращении протромбина в тромбин и др. [3, 12].

Антитромбиновая активность крови изменяется при самых различных заболеваниях. Так, у больных с тенденцией к внутрисосудистому тромбозу уровень антитромбина III значительно ниже, чем в норме [14]. Уменьшение активности антитромбина III отмечалось также при диабетической коме и атеросклерозе [8]. Увеличение его активности наблюдалось после гомотрансплантации почки, в процессе лечения антикоагулянтами [14]. Достоверное увеличение общей антитромбиновой активности, обусловленное ростом уровня антитромбина III, отмечалось при ревматизме у женщин [1].

Определению антитромбиновой активности при заболеваниях печени придается важное значение, так как считается, что уровень антитромбинов в крови является показателем степени деструкции печени [12]. При легких формах гепатитов обнаруживалась тенденция к возрастанию активности антитромбина III [18], при тяжелых формах и при циррозах она была понижена [7, 9, 11]. Активность антитромбина III хорошо изучена при механической желтухе. По данным одних авторов, его уровень при этом находится в пределах нормы [11], по данным же других—значительно повышен [12, 16, 17, 19], причем повышение уровня антитромбина III рассматривается как убедительное доказательство внепеченочного холестаза [13].

В подавляющем большинстве исследований антитромбиновой активности крови определялась преимущественно активность антитромбина III как наиболее достоверно и хорошо выявляемого. В доступной литературе мы не нашли данных об общей антитромбиновой активности, обусловленной действием антитромбинов II, III и IV при холестазе. Между тем определение общей антитромбиновой активности и активности отдельных антитромбинов поможет более полно раскрыть механизмы нарушения свертывания крови при этой патологии. Определение антитромбиновой активности представляло интерес также для оценки функционального состояния печени при холестазе.

Опыты проводились на белых крысах обоего пола весом 150—170 г. Внепеченочный холестаз вызывался перевязкой общего желчного протока. Наличие холестаза подтверждалось определением общего билирубина в сыворотке по Иендрасику. Контрольным крысам производилась «ложная операция» (лапаротомия) без последующей перевязки общего желчного протока. Антитромбиновая активность определялась по методике В. П. Бабич и А. Ш. Бышевского [1] на 1, 3, 7, 14-е сутки после перевязки общего желчного протока и на 1-, 7-е сутки после лапаротомии.

Оценка антитромбиновой активности производилась не по времени свертывания фибриногена, как это предложено авторами методики, а по количеству единиц инактивированного тромбина. В предварительных опытах была выявлена зависимость между временем свертывания фибриногена и концентрацией тромбина, и была построена соответствующая калибровочная кривая (рис. 1). При исследовании антитромбиновой ак-

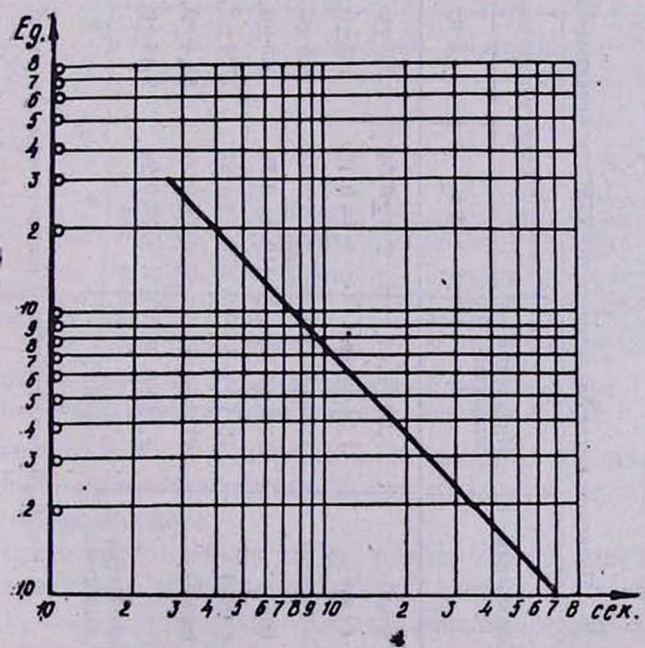

Рис. 1. Калибровочная кривая для определения остаточной активности тромбина (ед.) по времени свертывания фибриногена (сек.)

Таблица 1

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) у интактных животных в различные сроки после лапаротомии и при холестазе (M±m)

Показатели ТЭГ	Интактные животные	После лапаротомии (сутки)			Длительность холестаза (сутки)			
		1-е	3-и	7-е	1-е	3-и	7-е	14-е
R (мин)	3,05±0,41	2,4±0,34	2,3±0,35	2,1±0,31	2,6±0,41	2,9±0,46	5,02±0,49*	5,13±0,43*
K (мин)	1,21±0,08	1,1±0,18	1,3±0,12	1,0±0,09	0,92±0,07	1,13±0,1	1,54±0,15	2,95±0,21*
R+K (мин)	4,26±0,44	3,5±0,42	3,6±0,37	3,1±0,41	3,52±0,39	4,03±0,48	6,56±0,54*	8,08±0,57*
T (мин)	11,36±0,66	10,0±0,58	9,8±0,47	8,8±0,52*	11,12±0,64	11,13±0,7	12,61±0,74	15,69±0,82*
ma (мм)	76,1±2,4	75,7±1,91	77,4±1,64	79,3±1,83	77,2±1,75	75,4±1,56	72,4±1,42	70,2±1,68*
α (град.)	27,3±1,8	30,1±2,22	32,4±2,33	31,2±2,04	28,4±1,95	25,1±1,73	20,2±1,86*	17,4±1,44*
CI	2,14±0,28	2,2±0,24	2,16±0,26	2,54±0,32	2,24±0,44	2,04±0,23	1,62±0,14	1,24±0,08*
Количество животных	12	8	8	6	12	14	11	10

* x—P < 0,05 по сравнению с показателями интактных животных.

тивности по кривой определялась остаточная активность тромбина и количество инактивированного тромбина.

Содержание гепарина в крови определялось методом Уоррена-Высоцкого в модификации Г. В. Коршунова и соавт. [4]. Содержание гепарина выражалось не протаминовым титром, а в международных единицах. Для этого предварительно производилась титрация протамина стандартным гепарином. Свертывающая активность крови определялась тромбоэластографическим методом (аппарат «Тромб-1») на основании следующих показателей: R—время тромбопластино- и тромбинообразования; K—время образования сгустка; R+K—общая продолжительность свертывания; T—общая константа свертывания; ma—максимальная амплитуда; α—угловая константа; $C=\frac{ma}{R+K}$—индекс коагуляции. В опытах были использованы тромбин и фибриноген Каунасского предприятия бакпрепаратов, гепарин «Рихтер» и протамин «Спофа».

Как видно из табл. 1, в первые сутки холестаза показатели ТЭГ существенно не отличались от соответствующих показателей после лапаротомии. С увеличением срока холестаза развивалась гипокоагуляция.

Антитромбиновая активность сыворотки определялась у интактных крыс после лапаротомии и при холестазе (табл. 2).

Таблица 2

Показатели антитромбиновой активности сыворотки крови у интактных крыс в различные сроки после лапаротомии и при холестазе (M±m)

Группа	Показатели	Антитромбиновая активность (ед. инактивированного тромбина)				Гепарин в ед.
		общая	активность антитромбинов			
			II	III	IV	
Интактная**		7,8	0,2	0,9	6,7	5,83±0,42
Контрольная	1-е	7,86±0,07	0,21±0,03	0,59±0,108	7,06±0,189	5,97±0,14
	7-е	7,71±0,1	0,37±0,1	1,02±0,22	6,32±0,19	5,04±0,41
Сутки после создания холестаза (опытная)	1-е	7,72±0,109	0,85±0,029*	1,47±0,37	5,4 ±0,43	7,05±0,19
	3-и	6,68±0,18*	0,75±0,14*	2,1 ±0,48*	3,83±0,44*	7,25±0,34*
	7-е	5,24±0,28*	0,7 ±0,13*	1,09±0,3	3,45±0,68*	9,14±0,63*
	14-е	6,3 ±0,13*	0,95±0,23*	0,50±0,16	4,85±0,2*	9,97±1,25*

* $P<0,05$ по сравнению с показателями интактных животных.

** Данные определялись в сыворотке, полученной от 5 крыс.

Как видно из табл. 2, наибольшей активностью обладает антитромбин IV, наименьшей—антитромбин II, что согласуется с данными В. П. Бабич и А. Ш. Бышевского.

Через сутки после лапаротомии общая антитромбиновая активность не изменялась, происходило лишь некоторое увеличение антитромбина IV. На 7-е сутки общая антитромбиновая активность и активность отдельных антитромбинов достоверно не отличались от показателей интактных крыс. В 1-е сутки холестаза общая антитромбиновая ак-

тивность не изменялась. В дальнейшем она значительно уменьшалась, особенно на 7-е сутки холестаза.

Активность антитромбина II во все сроки исследования была значительно выше, чем у интактных крыс и после лапаротомии. Следует отметить, что уровень гепарина в крови при холестазе был повышен во все сроки исследования. Активность антитромбина III в 1-е сутки холестаза была значительно повышена, в дальнейшем, на 7-е сутки и, особенно, на 14-е, она снижалась, причем на 14-е сутки была меньше, чем в норме. Активность антитромбина IV была достоверно снижена во все сроки исследования.

Активность антитромбина II увеличивалась параллельно с нарастанием гепарина в крови. Однако, несмотря на выраженную гипергепаринемию, понижение свертывания крови было не столь значительным. Как известно, гепарин, связываясь с антитромбином, ускоряет инактивацию тромбина [15]. Так как при холестазе антитромбиновая активность снижена, антикоагулянтная активность гепарина, по-видимому, проявляется не в полной мере.

Активация антитромбина III происходит, по всей видимости, под действием трипсина, который сам активируется при холестазе накапливающимися в организме желчными кислотами и солями [10, 19].

Уменьшение же активности антитромбина IV и, как следствие этого, общей антитромбиновой активности является, по-видимому, результатом деструктивных процессов в печени.

Как отмечалось выше, наибольшие изменения свертывания крови наблюдались на 7- и 14-е сутки холестаза. Как видно из рис. 2, в эти сроки холестаза общая антитромбиновая активность и активность антитромбина IV были значительно снижены по сравнению с нормой, а актив-

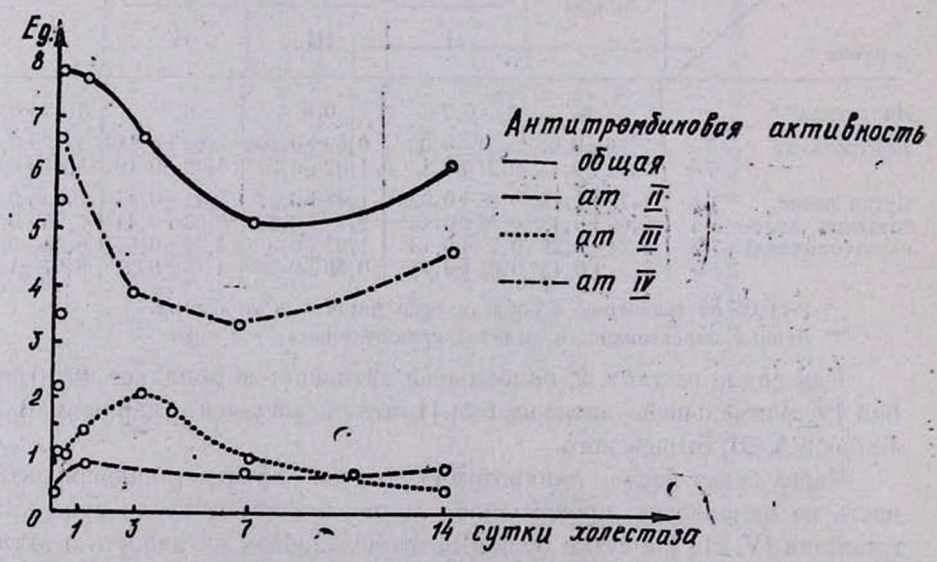

Рис. 2. Изменение антитромбиновой активности (ед. инактивированного тромбина) в различные сроки холестаза.

ность антитромбина III была незначительно повышена. Такая направленность изменений антитромбиновой активности не объясняет понижения свертывания крови, которое наблюдается при холестазе. Следовательно, в механизме данной гипокоагуляции антитромбиновая активность вряд ли имеет существенное значение.

ВЫВОДЫ

1. При холестазе наблюдается снижение общей антитромбиновой активности главным образом за счет антитромбина IV.

2. В механизме гипокоагуляции при холестазе изменение антитромбиновой активности существенного значения не имеет.

Кафедра патологической физиологии I Ленинградского медицинского института

Поступила 8/I 1976 г

Ռ. Ա. ԲԱՐՈՆԱՋՅԱՆ, Վ. Ի. ԿԻՅԱՆՈՎ, Ն. Ն. ՊԵՏՐԻՇՉԵՎ

ԱՐՅԱՆ ՀԱԿԱԹՐՈՄԲԻՆԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՏԱԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ԽՈԼԵՍՏԱԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ամփոփում

Հաճախ մեխանիկական դեղնախտի ժամանակ հետվիրահատման շրջանում լինում են արյունահոսություններ։ Դրանց պատճառներից մեկն է հիպերհեպարինեմիան։ Ինչպես հայտնի է հեպարինը իր շիճուկային կոֆակտորի հետ միասին կազմում է հակաթրոմբին II։ Այս կապակցությամբ հետաքրքրություն է ներկայացնում արյան հակաթրոմբինային ակտիվության ուսումնասիրումը էքսպերիմենտալ խոլեստազի ժամանակ։

Փորձերը կատարվել են միջին քաշի՝ 150—170 գ սպիտակ առնետների վրա։ Արտալյարդային խոլեստազը ստացվել է ընդհանուր մաղձային ծորանի կապումով։ Արյան հակաթրոմբինային ակտիվությունը որոշվել է Բաբիչի և Բիշնակու մեթոդով։

Փորձերի տվյալները ցույց են տվել, որ ընդհանուր հակաթրոմբինային ակտիվությունը խոլեստազի ժամանակ իջեցված է գլխավորապես հակաթրոմբին IV հաշվին և, հիպոկոագուլյացիայի մեխանիզմում հակաթրոմբինային ակտիվության փոփոխությունները էական նշանակություն չունեն։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабич В. П., Бышевский А. Ш.* Лабор. дело, 1972, 8, стр. 467.
2. *Гришкевич Э. В., Данилов М. В., Вишневский В. А., Титова М. И. и Волокин Г. Г.* Клинич. медицина, 1973, 2, стр. 74.
3. *Довгялло Г. Х., Крыжановский В. Л.* Система гемостаза в норме и патологии. Минск, 1973.
4. *Коршунов Г. В., Киричук В. Ф., Гурьянов А. И.* В сб.: 4-я Поволжская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов. Саратов, 1966, т. 1, стр. 361.

5. *Краковский А. И., Маковская Т. П.* Хирургия, 1972, VII, стр. 107.
6. *Магдиев Т. Ш.* Экспериментальная хирургия, 1960, 3, стр. 39.
7. *Abildgaard H., Fagerol M. K., Egeberg O.* Scand. J. Clin. Lab. Invest., 26, 1970, 349.
8. *Banerjee R. N., Sahni A. L., Kumak V., Akya M.* Thromb. Diath. haemorrh., 1974, 31 (2), 339.
9. *Broicher H., Egli H., Kesselek K.* Dtsch. med. Wschr., 85, 350 (1960).
10. *Curragh E. F., Elmore D. T.* Biochem. J., 93:163 (1964).
11. *Hallen A., Nilsson J. M.* Thromb. Diath. haemorrh., 11, 1964, 51.
12. *Hensen A., Loeliger E.* Thromb. Diath. haemorrh., 9: Suppl. 1, 1—84, 1963.
13. *Imdahl H., Egli H., Kesseler K., Hennrich G.* Arztl. Wschr., 12:481 (1957).
14. *Kaulla E., Kaulla K. N.* Amer. J. clin. Path., 1967, 48, 1, 69.
15. *Rosenberg R. D.* Thromb. Diath. haemorrh., 1975, 33 (1) 51.
16. *Sokal G. F., Schmid F., Hörder M. H.* Klin. Wschr., 33, 934, 1955.
17. *Stefanini M.* Proc. 3 internat. congress soc. of haemat. Cambridge, 1950, 484.
18. *Witte S., Dirnberger P.* Schweiz. med. Wschr., 84:800 (1954).
19. *Witte S., Dirnberger P.* Klin. Wschr., 33, 705, 1955.