

6. Торджян И. Х. Антибиотики, 1976, 9, стр. 775.
7. Торджян И. Х., Гукасян Г. Б. В кн.: Эпидемиология и профилактика кишечных инфекций. Таллин, 1978.
8. Lorian V., Kolke M., Zak O., Zanon U., Sabath L. D., Grassl G. G., Stille W. Current Chemotherapy, 1978, 72.
9. Lorian V., Alkinson B. and Ewing W. Am. J. Clin Pathol., 1976, 66, 1004.

УДК 616.155.392--036.11+616.155.392.8—036.12

А. С. ПОГОСЯН, Г. Т. БЛЕЯН, Э. Н. ЕОЛАН, М. А. СТЕПАНЯН,
Л. Б. МУРАДЯН, З. Х. ПАРТЕВ, Ю. О. АЛЕКСАНДРОВ, Р. А. БАБАЯН,
Д. С. АЙДИНЯН, Л. О. АБРАМЯН

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОАГУЛОГРАММЫ, КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ТРОМБОЦИТОПОЭЗА ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Изучены изменения микроциркуляции кининовой и свертывающей систем крови и тромбоцитопоэза у больных острым лейкозом и хроническим миелолейкозом и лечебное действие антикининового препарата пармидина и аминокaproновой кислоты при геморрагических проявлениях у этих больных.

При тяжелых геморрагических проявлениях в комплексном лечении рекомендуется, кроме аминокaproновой кислоты, антикининовый препарат продектин или отечественный пармидин (пиридинолкарбамат).

Нашими предыдущими исследованиями установлено; что при остром лейкозе и хроническом миелолейкозе, особенно при геморрагических формах, активизируется кининовая система крови [1, 2].

Исходя из этого, мы задались целью при лейкозах с геморрагическими проявлениями изучить микроциркуляцию с калликреин-кининовой, а также с свертывающей системой крови для выяснения состояния и взаимоотношений этих систем. Одновременно мы преследовали цель установить, какое значение имеет активация кининовой системы крови в патогенезе геморрагических проявлений острого лейкоза и хронического миелолейкоза для целенаправленной коррекции гемостаза с помощью антикининовых препаратов.

Микроциркуляцию изучали по методу Л. Т. Малая с соавт. [7] путем биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы. Фотографирование производили зеркальной камерой «Зенит» с приставкой для микрфотографирования и удлинительными кольцами на фотопленке МЗ-ЗЛ.

При исследовании микроциркуляции бульбарной конъюнктивы учитывали периваскулярные (отек, геморрагии), сосудистые (неравномерность и соотношение калибров венул, артериол, извилистость и аневризмизирование венул, артериол и капилляров, запустевание капилляров, сетчатая структура сосудов, наличие сосудистых клубочков) и внутрисосудистые («сладж» феномен, микротромбозы) нарушения. В зависимости от степени выраженности каждый из указанных признаков оце-

тивали баллами. Путем суммирования баллов вычисляли конъюнктивный показатель.

Для оценки калликреин-кининовой системы крови мы исследовали некоторые компоненты кининовой системы по методу Колман с соавт. в модификации О. А. Гомазкова [3]. Этот метод позволяет одновременно в одной пробе крови определить: 1) суммарную эстеразную активность плазмы, куда, помимо уровня калликреина, входит активность пламина, тромбина и других энзимов, проявляющих эстеразную активность, 2) прекалликреин, отражающий уровень предшественника калликреина, 3) ингибитор калликреина.

Компоненты свертывающей системы определяли по 11 показателям.

В контрольных опытах определялась калликреиновая активность плазмы крови у 18 здоровых людей в возрасте от 23 до 45 лет. При определении показателей калликреин-кининовой системы в плазме крови здоровых людей получены следующие величины: при использовании в качестве субстрата N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) спонтанная суммарная эстеразная активность составила $27,4 \pm 4,96$ мкмоль на 1 мл плазмы в час, уровень прекалликреина — $74,4 \pm 8,65$ мкмоль, ингибитор калликреина — $0,9 \pm 0,1$ усл. ед., (таблица). Эти величины отличаются от данных О. А. Гомазкова с соавт. [3], но приближаются к данным Л. Д. Чириковой [8] для нормальной крови. Для исследования микроциркуляции был проведен анализ у 38 здоровых лиц (доноров) в возрасте от 25 до 60 лет.

Т а б л и ц а

Результаты определения некоторых компонентов кининовой системы крови у больных острым лейкозом с геморрагическими проявлениями до и после комплексного лечения пармидином

Показатель	Норма (здоровые лица) $M \pm m$	Больные острым лейкозом до лечения геморрагических проявлений (средние данные)	Больные острым лейкозом после лечения геморрагических проявлений (средние данные)
СЭА (СА)	$27 \pm 4,96$ (n=18)	46,3 (n=13)	49,3 (n=13)
ПКК	$74,4 \pm 8,65$ (n=18)	54,8 (n=13)	50,7 (n=13)
ИК	$0,9 \pm 0,1$ (n=18)	1,03 (n=13)	1,42 (n=13)

Обозначения. СЭА — суммарная эстеразная активность или суммарная активность (в мкмоль/ч), ПКК — прекалликреин (в мкмоль гидролизованного субстрата в 1 час на 1 мл плазмы), ИК — ингибитор калликреина (в усл. ед.), n — число больных.

Средний конъюнктивный показатель у здоровых составил 2,6 балла. При биомикроскопии хорошо видны все мелкие сосуды конъюнктивы: артериолы, венулы, капилляры. Артериолы и венулы распола-

гаются параллельно друг другу. Диаметр артериол меньше диаметра венул; их отношение в большинстве случаев составляет 1:2.

Группу острых лейкозов составлял 21 больной. У этой группы в основном наблюдались изменения со стороны диаметра артериол и соответствующих венул, выраженная миандрическая извилистость с резким уменьшением количества функционирующих капилляров (доходящих часто до 5 баллов), выраженный «сладж» феномен по сравнению с донорами (рис. 1а). У подавляющего большинства наблюдалась сетовидность структуры сосудов и периваскулярный отек. Средний конъюнктивальный показатель у больных острым лейкозом составлял 4,2 балла, т. е. выше, чем у доноров.



Рис. 1. Микроциркуляторное русло конъюнктивы глазного яблока. а) у больного с острым лейкозом 40 лет. б) у больного с хроническим миелолейкозом 47 лет. «Сладж» феномен в венулах, артериолах, капиллярах, периваскулярная отечность венул и их миандрическая извилистость, ок. 10×7 об.

Из 21 больного острым лейкозом у 6 отмечались проявления геморрагического диатеза по типу геморрагий и кровотечений. У 4 из них изучалась микроциркуляция. При сравнении с микрофотографиями больных без геморрагических проявлений заметно, что у больных с геморрагиями наблюдается увеличение количества капилляров, отчетливо видны венулы, артериолы. У 3 больных наблюдался «сладж» феномен во всех звеньях микроциркуляции, у 2 обнаружены клубочки, что говорит о более выраженных нарушениях микроциркуляции. Одновременно у группы больных острым лейкозом с геморрагическими проявлениями изучалась кининовая система по методу Колман с соавт. в модификации О. А. Гомазкова с соавт. [3] и некоторые звенья функционального состояния тромбоцитопоза. При этом отмечалась активация кининовой системы, усиление фибринолиза, уменьшение показателя прекалликреина, ингибитора калликреина и увеличение спонтанной активности (таблица). Эти изменения наблюдались в основном с промиелотическим вариантом заболевания. У всех 6 больных отмечалось пони-

жение количества тромбоцитов (от единичных до 40000), резкое понижение 3-го тромбоцитарного фактора до 15"—20" при норме 35"—42". Исследование мегакариоцитограммы выявило деструктивно-дегенеративные изменения, уменьшение количества мегакариоцитов в стадии отшнуровки. Тромбоцитограмма выводилась у 3 больных, при этом имели место резкие морфологические изменения тромбоцитов, большое количество разрушенных тромбоцитов. Изучение тромбопоэтической активности сыворотки крови позволило выявить понижение тромбопоэтической активности сыворотки крови у больных острым лейкозом с геморрагическими проявлениями. У этих больных определялась также адгезивность тромбоцитов, у двух она была снижена до 0 (уровень нормы 40%), у остальных доходила до 25—27%. Все это свидетельствует о снижении функциональной способности тромбоцитов при геморрагических формах острого лейкоза. Отмечена также корреляционная связь между активацией компонентов кининовой системы и фибринолиза.

Нами изучена микроциркуляция у больных хроническим миелолейкозом. Установлено, что изменения у этой группы больных в основном относились к нарушениям сосудистого характера (мнандрическая извилистость, изменение количества функционирующих капилляров, рис. 1 б). Средний конъюнктивный показатель у больных хроническим миелолейкозом составлял 5 баллов, у доноров—2,6, у больных острым лейкозом—4,2. У больных хроническим миелолейкозом при бластном кризе и терминальной стадии заболевания отмечаются грубые нарушения микроциркуляции, нарушения свертывающей способности крови в сторону гипокоагуляции, усиление фибринолиза, активация кининовой системы крови.

Исходя из наших данных, мы пришли к заключению, что при промиелоцитарном варианте этого заболевания с геморрагическими проявлениями наблюдается нарушение микроциркуляции, причиной которого является в основном активация кининовой системы крови. Нарушения свертывающей системы, особенно усиление фибринолиза, связаны с теми же причинами, которые вызывают активацию кининовой системы крови. Такие закономерности мы наблюдали также при хроническом миелолейкозе, особенно при бластном кризе и в терминальном периоде.

Поскольку японскими авторами синтезирован новый антикининовый препарат пиридиноккарбамат (ангинин), который подавляет повышенную проницаемость сосудов [9], мы при активации кининовой системы с геморрагическими проявлениями у больных лейкозом наряду с другими гемостатическими средствами назначали аналог пиридиноккарбамата—пармидин. При активации фибринолиза у этих больных пармидин назначался с Е-аминокапроновой кислотой (Е-АКК), исходя из того, что Е-АКК подавляет не только фибринолитическую активность, но и в эксперименте и клинике вызывает снижение проницаемости капилляров. Некоторыми авторами установлено подавление гиалуронидазы, фибринолиза и трипсина после введения Е-АКК [4—6]. С этой целью нами обследовался 51 больной. Все больные были разделены на 4 группы. В I группу (контрольная) включено 12 больных, получавших обычные гемостатические средства (гемофобин, хло-

ристый кальций, рутин, фибриноген и переливание крови). II группу составили 19 больных, которые, помимо вышеперечисленных средств, получали Е-АКК по 12—18 г в день до исчезновения геморрагических проявлений, что наблюдалось на 7—23-й день (в среднем 15 дней). Нами установлено улучшение и исчезновение геморрагических проявлений у 7 больных. У остальных больных состояние ухудшилось, заболевание прогрессировало на фоне уменьшения геморрагических проявлений. В III группу вошли 13 больных, состояние которых было тяжелее, чем у больных I и II групп. Кроме указанного лечения, они получали также пармидин. У этой группы больных отмечалась резкая активация кининовой системы. Спонтанная активность (СА) равнялась 46,3 мкмоль при норме $27,4 \pm 4,96$ мкмоль, прекалликреин—54,8 мкмоль при норме $74,4 \pm 8,65$ мкмоль, ингибитор калликреина—1,03 усл. ед. при норме $0,9 \pm 0,1$ усл. ед. (таблица). Пармидин по 1 таблетке (500 мг) 3 раза в день больные получали от 5 до 45 дней. Из 13 больных двое были в тяжелом состоянии. Один скончался в клинике от кровоизлияния в мозг, второй выписан в тяжелом состоянии по настоянию родных. У остальных больных после лечения параллельно с улучшением клинической картины, исчезновением геморрагий (в среднем 16 дней) наблюдалось снижение показателей прекалликреина до 50,7 мкмоль (до лечения 54,8). Что касается показателя суммарной эстеразной активности и ингибитора калликреина, особых улучшений нами не выявлено. Это можно объяснить тем, что в суммарную эстеразную активность входят и другие протеолитические ферменты (тромбин, плазмин и другие), на которые продектин не действует. IV группу составили 7 больных, получавших комбинированную терапию—пармидин и Е-АКК. В этой группе активация фибринолитической и кининовой систем была слабее, несмотря на сильно выраженные геморрагические проявления (кишечные, маточные кровотечения и кожные геморрагии). У 5 больных этой группы параллельно с клиническим улучшением наблюдалась и ликвидация геморрагических проявлений в более поздние сроки (от 5 до 48 дней, в среднем 24 дня). В двух случаях улучшения не отмечалось.

Таким образом, при острых лейкозах, особенно с промиелоцитарным вариантом, и хроническом миелолейкозе с бластным кризом и в терминальной стадии с геморрагическими проявлениями этих заболеваний, кроме коагуляционных изменений, активируется кининовая система крови с нарушением микроциркуляции и фибринолиза. Установлено, что активация кининовой системы крови способствует появлению геморрагического диатеза. В комплексном лечении геморрагических проявлений эффективен также пармидин, который является антикининовым препаратом и улучшает микроциркуляцию.

НИИ гематологии и переливания крови
им. проф. Р. О. Еоляна

Поступила 30/VI 1981 г.

