

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГАБИТОВ Салават Зарифович

УДК 616-005.6; 616-08-039.71;
612.115.35; 616.127-005.8

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ПАРАКОАГУЛЯЦИОННЫХ
ПРОБ В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И
КОНТРОЛЕ АДЕКВАТНОСТИ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ
ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

14.00.06 - Кардиология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск - 1936

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В КАЗАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ им. В.И. ЛЕНИНА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор Л.А. Щербатенко

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор Л.А. Лещинский
кандидат медицинских наук В.А. Суханов

ВЕДУЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ: 2-й МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА

Защита состоит

1986 г. в

25 12
анного совета К-084.10.02 в
ицинском институте (г.

итесь в библиотеке Свердлов-
ого института (г. Свердловск,

11
1986 г.

ованного совета,
ор Е.Д. Рождественская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тромбозы представляют собой одно из самых опасных осложнений многих заболеваний, так как нередко являются причиной летального исхода. За последние годы отмечено увеличение частоты тромботических осложнений при гипертонической болезни, ревматизме, бактериальном эндокардите (В.В. Серов и др., 1980). Борьба с этими осложнениями не потеряла своей актуальности и при лечении больных острым инфарктом миокарда (Э.И. Чазов, 1982).

Своевременная диагностика тромботического состояния крови и адекватная терапия антикоагулянтами служат залогом успешной профилактики тромботических осложнений. В клинике исследуют различные показатели крови, позволяющие оценивать состояние гемостаза и адекватность лечения антикоагулянтами. В последние годы особое значение придается обнаружению в крови растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) – продуктов взаимодействия тромбина с фибриногеном. Появление этих комплексов свидетельствует о развитии тромбинемии – важнейшего условия возникновения тромбоза.

Паракоагуляционные пробы (III) являются наиболее доступными методами обнаружения РКФМ. Однако данные литературы об информативности этих проб весьма противоречивы. Отсутствует единое мнение об их диагностической значимости при оценке состояния системы свертывания крови. Сведения об использовании III для контроля адекватности лечения антикоагулянтами в литературе не приводятся, хотя в некоторых работах указывается, что в процессе гепаринотерапии РКФМ исчезают из крови и результаты III становятся отрицательными (В.Г. Петрусь, 1974; Г.В. Андреевко и др., 1977; А.И. Грицък, 1978; Т.В. Лычев, З.С. Баркаган, 1980).

Цель работы. Оценить информативность паракоагуляционных проб в экспресс-диагностике тромботических состояний крови и установить возможность применения их в качестве показателей адекватности гепаринотерапии при остром инфаркте миокарда.

Задачи исследования:

1. Изучить специфичность и чувствительность паракоагуляционных проб при выявлении растворимых комплексов фибрин-моно-

мера и продуктов деградации фибрина.

2. Определить информативность паракоагуляционных проб в прогнозировании и диагностике тромботических осложнений.

3. Исследовать информативность паракоагуляционных проб при оценке эффективности антикоагулянтной терапии. Установить целесообразность использования этих проб при выборе индивидуальных доз гепарина и при контроле адекватности лечения.

4. Оценить эффективность гепаринотерапии, проводимой под контролем паракоагуляционных проб, и разработать рекомендации по выполнению их в клинической практике.

Научная новизна. Установлено, что этаноловая и нафтоловая пробы превосходят протаминсульфатную пробу по специфичности и чувствительности к растворимым комплексам фибрин-мономера. Доказана высокая чувствительность протаминсульфатной пробы к продуктам деградации фибрина в сыворотке крови. Выявлено, что одновременная постановка этаноловой и β -нафтоловой проб в плазме крови и протаминсульфатной пробы в сыворотке способствует экспресс-диагностике тромботического состояния крови, в частности ДЭС-синдрома. Доказана возможность использования этаноловой и β -нафтоловой проб в выборе доз гепарина и контроле адекватности лечения.

Основные положения, выносимые в защиту. Паракоагуляционные пробы позволяют выявлять растворимые комплексы фибрин-мономера - маркеры тромбинемии.

Существует определенная закономерность между изменениями показателей паракоагуляционных проб, состоянием системы свертывания крови и частотой развития острых тромбозов.

Использование паракоагуляционных проб дает возможность осуществлять объективный контроль за адекватностью профилактики тромботических осложнений у больных инфарктом миокарда.

Практическая ценность. Установлена высокая информативность паракоагуляционных проб в прогнозировании и диагностике тромботических осложнений. Предложена модификация протаминсульфатной пробы для обнаружения в крови продуктов деградации фибрина. Разработаны рекомендации по применению паракоагуляционных проб при определении оптимальных доз гепарина и контроле адекватности терапии больных инфарктом миокарда.

Внедрение результатов работы в практику здравоохранения. Рекомендации по использованию паракоагуляционных проб в экспресс-диагностике тромботического состояния крови и контроле адекватности гепаринотерапии осуществляется в терапевтической клинике Казанского ГИДУВа, Республиканском противотуберкулезном объединении г. Устинова УССР, Республиканской клинической больнице ТАСССР и в 12-й гор. больницы Казани.

Результаты исследования вошли в учебный материал по разделу "Применение антикоагулянтов в терапевтической практике" на курсах усовершенствования врачей по внутренним болезням и кардиологии, врачей-лаборантов в Казанском ГИДУВе и при обучении студентов лечебного факультета Казанского медицинского института.

Основные положения работы освещены в 9 печатных статьях по теме диссертации. Утверждены МЗ ТАСССР методические рекомендации.

Апробация работ. Материалы диссертации доложены на международной конференции "Противотромботическая терапия в клинической практике" (Москва, 1979), на заседании общества врачей-лаборантов ТАСССР (Казань, 1980), заседании научных обществ терапевтов и кардиологов ТАСССР (Казань, 1980), на Республиканской научно-практической конференции по кардиологии (Казань, 1980), на 6-й Поволжской конференции терапевтов (Казань, 1981), на заседании научных обществ терапевтов и кардиологов ТАСССР (Казань, 1982).

Объем диссертации. Работа изложена на 122 страницах машинописи и состоит из введения, трех глав обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 236 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и 26 таблицами.

Материал и методы исследования

В работе изучены наиболее распространенные в клинике паракоагуляционные пробы (ПП): этаноловая (ЭТ), β -нафтоловая (β -НТ) и протаминсульфатная (ПСТ). Они основаны на осаждении РКФМ из плазмы крови посредством этанола (Green T. A., Tallis J. L., 1968), β -нафтола (Cummine H., Lyons R. H., 1949), протаминсульфата (Conard J. et al., 1974).

Специфичность и чувствительность III к РКФМ - маркерам тромбонемии, а также информативность этих проб в диагностике тромботических состояний и оценке адекватности гепаринотерапии исследовали на плазме и сыворотке 52 больных ишемической болезнью сердца без свежих очагов некроза сердечной мышцы (контрольная группа) и 311 больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда. Все больные находились на лечении в терапевтической клинике Казанского ГИДУВа. Диагноз инфаркта миокарда верифицирован по 3-м критериям ВОЗ: клинической картине, динамике электрокардиограмм и ферментов.

Кровь исследовали на протяжении 30 дней наблюдения. Одновременно с III изучали общепринятые тесты, характеризующие состояние гемостаза: общий фибриноген (Р.А. Рутберг, 1961; Д. Бейли, 1965), активность фактора протромбинового комплекса (*Quick A.*, 1943 в модификации В.Н. Туголукова, 1952), тромботест (*Fuente Nita M.E.*, 1958), время рекальцификации (*Bogerhof H., Roka L.*, 1954), толерантность плазмы к гепарину (*Sigg B.*, 1952), содержание свободного гепарина (Э. Сирмаи, 1957), анти-тромбин III (*Abildgaard U.*, 1970), фибринолитическую активность (метод Бидвела в модификации Г.В. Андреевко, 1962 и по методу Б.И. Кузника, 1964), продукты деградации фибрина (ЦДФ) (иммунологический метод *Merskey C. et al.*, 1969), тромбоэластограмму (прибор РКМ-4), время свертывания крови по методу Сухарева (справочник под ред. В.А. Коста, 1975), количество тромбоцитов по методу Фолио (справочник под ред. В.А. Коста, 1975).

Кровь получали из локтевой вены путем пункции ее иглой диаметром не менее 0,5 мм без шприца. Первые 1-2 мл свободно истекающей крови отбрасывали, последующую кровь собирали в силиконизированную пробирку со стабилизатором (0,11 М раствора цитрата или оксалата натрия). Соотношение крови со стабилизатором по объему составляло 9:1. Взятую кровь немедленно центрифугировали при комнатной температуре в течение 15 мин при скорости 1500 об.мин. Критерием правильного взятия крови и получения плазмы являлись отрицательные результаты III у здоровых людей.

Специфичность III к РКФМ изучали на модельных системах - плазмах, насыщенных РКФМ и ЦДФ. Насыщение плазмы РКФМ прово-

дили добавлением к ней микроколичеств тромбина, а ПДФ - добавлением тромбина и стрептокиназы. Для подавления в последующем активности ферментов в плазме пользовались раствором трасилола.

Относительную чувствительность ПП к РКФМ выявляли на плазме, искусственно насыщенной РКФМ при различных ее разведениях (от 1:2 до 1:32) и на I4I образце плазмы больных острым инфарктом миокарда. Все три пробы ставили одновременно в одинаковых видах плазмы. Чувствительность пробы оценивали числом положительного результата каждого из них.

Чувствительность ПСТ к ПДФ устанавливали на образцах сыворотки, искусственно насыщенной ПДФ, в концентрации $1000 \cdot 10^{-3}$ - $7,0 \cdot 10^{-3}$ г/л и на 20 образцах сывороток больных инфарктом миокарда с известной концентрацией ПДФ, которую выявляли иммунологическим методом. Граница чувствительности пробы соответствовала концентрации ПДФ сывороток, в которой проба еще давала положительный результат.

Влияние фибриногена на показатели ПП изучали на сериях плазмы с разной концентрацией фибриногена - 7,0 до 0,45 г/л. К каждому образцу плазмы добавляли одинаковое количество РКФМ. В одной и той же плазме определяли все три теста. Помимо этого ЭТ, β -НТ и ПСТ исследовали в I7I плазме больных острым инфарктом миокарда.

Влияние гепарина на ПП исследовали на объединенной плазме людей с одинаковым содержанием РКФМ, но с разной концентрацией гепарина (от 2 до 40 тыс. ЕД/л). Для этого к плазме, искусственно насыщенной РКФМ, добавляли разное количество гепарина (Спофа, ЧССР), после чего ставили в ней параллельно три изучаемые ПП. Контролем служила исходная плазма с отрицательными ПП, к которой добавляли гепарин и исследовали с помощью этанола, β -нафтола и протаминсульфата.

Информативность ПП в диагностике тромботических состояний крови оценивали путем сопоставления результатов ПП с другими параметрами гемостаза, исследованных в одних и тех же образцах плазмы и сыворотки крови у 97 больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда (I группа).

Связь между показателями ПП и эффективностью антикоагулянтной терапией изучали на плазме крови 82 больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда (II группа), сопоставляя час-

тоту положительных результатов III и случаев развития тромботических осложнений. Гепарин этим больным применяли в первые 5-6 дней болезни в суточных дозах 50-60 тыс. ЕД, увеличивавших время свертывания крови в 2-2,5 раза по сравнению с нормой. Препарат вводили подкожно через каждые 4-6-8 ч. За I-2 дня до отмены гепарина назначали непрямой антикоагулянт (фенилин) в дозах, способствовавших поддержанию протромбинового индекса на уровне 45-60%.

III в качестве показателей адекватности гепаринотерапии изучали на плазме крови 132 больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда (III группа), для чего изучали динамику показателей III у 74 больных с отрицательными и 30 больных с положительными исходными результатами III, которых лечили разными дозами гепарина (10, 40, 50-60 тыс. ЕД в сутки) в течение 15-18 дней болезни, и проводили анализ частоты тромботических осложнений. Это позволило установить критерии адекватности применения гепарина, основанные на результатах III.

Эффективность гепаринотерапии, адекватность которой соответствовала разработанным критериям, оценивали на 90 больных этой же группы.

Клиническая характеристика больных различных групп представлена в таблице I.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на ЭВМ "НАИРИ".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Специфичность и чувствительность III к РКФМ. Исследование III в плазмах, насыщенных РКФМ и ЦФ, показало, что ЭТ и β -НТ были положительными только в плазме, насыщенной РКФМ, и отрицательными в плазме, насыщенной ЦФ, тогда как ПСТ была положительной в плазме обоих видов. Из I'I образца плазмы больных инфарктом миокарда ЭТ давала положительный результат в 43,9 \pm 4,2%, β -НТ - в 34,7 \pm 4,0%, ПСТ - в 13,4 \pm 2,3%.

Полученные данные свидетельствуют, что ЭТ и β -НТ являются более специфичными и чувствительными к РКФМ, чем ПСТ (Р < 0,05) и могут быть использованы для диагностики тромбинемии. ПСТ оказалась способной выявлять одновременно РКФМ и ЦФ, поэтому положительные результаты этой пробы могут быть обус-

Таблица I

Клиническая характеристика больных острым инфарктом миокарда

Группа больных	Пол		Средний возраст	Обширный трансмуральный инфаркт миокарда, %	Локализация ин- фаркта миокарда			Частота осложнений инфаркта миокарда в I-2 дни болезни, %			
	М	Ж			перед- ний	зад- ний	бо- вой	Кардио- генный шок	Отек лег- ких	Слож- ные наруш. ритма	Всего
I группа больных, на леченных анти- коагулянтами (n = 97)	57	40	62,5 \pm 3,5	64,5	58	39	0	5,2	12,4	18,5	36,1
II группа больных, леченных гепарином и непрямыми анти- коагулянтами (n = 82)	54	28	58,6 \pm 4,2	65,9	48	29	5	12,2	8,5	14,6	35,3
III группа больных, леченных гепарином под контролем III в течение 15-18 дней (n = 132)	95	37	62,1 \pm 3,8	57,6	83	49	0	9,1	8,3	12,9	30,3

ловлены и тромбоциемией, и гиперфибринолизом.

В основе различий в специфичности ПП лежат разные механизмы осаждения РКФМ под действием этанола, β -нафтола и протаминасульфата. Если и этанол, и β -нафтол представляют собой денатурирующие агенты, то протаминсульфат вызывает диссоциацию комплексов с последующей полимеризацией молекул фибрин-мономера и (или) способных к полимеризации рачних ПДФ.

Для выявления ПДФ с помощью ПСТ следует использовать сыворотку крови. Наши исследования показали, что ПСТ способна обнаруживать их в концентрации $15 \cdot 10^{-3}$ г/л и более (норма $0-10 \cdot 10^{-3}$ г/л). Обнаружена высокая корреляционная связь между результатами, полученными ПСТ и иммунологическим методом выявления ПДФ ($r = 0,684 \pm 0,172$). То есть ПСТ вполне может заменить сложные и трудоемкие химические и иммунологические методы, которые применяются в настоящее время для определения ПДФ в крови.

Анализируя связь между результатами ПП и концентрацией фибриногена, мы пришли к выводу, что β -НТ значительно меньше, чем ЭТ подвержена искажающему влиянию высоких концентраций фибриногена, что согласуется с литературными данными о зависимости ЭТ от гиперфибриногенемии (Vorlova et al., 1976).

Изучение влияния гепарина на ПП установило, что гепарин в концентрации 2-40 тыс. ЕД/л не препятствует ЭТ и β -НТ осадить РКФМ из плазмы и при отсутствии РКЛ - не индуцирует ложноположительные результаты этих проб. В то же время гепарин, образуя нерастворимые соединения с протаминсульфатом, искажает показания ПСТ, что затрудняет трактовку пробы и снижает ее информативность.

Таким образом, ЭТ и β -НТ являются специфичными и чувствительными пробами к РКФМ - маркерам тромбоциемии. ПСТ обладает высокой чувствительностью к ПДФ, появление которых служит достоверным признаком внутрисосудистого фибринообразования.

Информативность паракоагуляционных проб в диагностике тромботического состояния крови. Анализ ПП и других показателей гемостаза у 97 больных острым инфарктом миокарда позволил выявить наличие прямой связи между результатами этих проб и состоянием гемостаза (табл. 2). Сопоставление полученных результатов обнаружило, что при слабоположительных ПП происходила активация свертывания крови: повышалась кон-

Таблица 2

Соотношение результатов паракоагуляционных проб с некоторыми показателями гемостаза больных острым инфарктом миокарда

Показатели гемостаза	Стат. показ.	Результаты паракоагуляционных проб (ЭТ и β -HГ) в баллах				P
		0	I	2	3	
Общий фибриноген, г/л	M	3,20	4,17	4,38	4,98	$P_{0,3} < 0,05$
	$\pm m$	0,20	0,15	0,35	0,17	
ЩФ, 10^{-3} г/л	M	10,65	33,55	48,52	39,51	$P_{0-1,2,3} < 0,01$
	$\pm m$	1,62	2,82	2,15	3,10	
Антитромбин Ш, %	M	75,43	-	-	49,51	$P_{0,3} < 0,05$
	$\pm m$	7,51			8,93	
Толерантность плазмы к гепарину, сек	M	354,18	-	-	222,19	$P_{0,3} < 0,05$
	$\pm m$	12,92			10,02	
Свободный гепарин, сек	M	5,63	5,31	7,54	7,56	$P_{0,3} < 0,05$
	$\pm m$	0,21	0,15	0,32	0,12	
Тромбиновое время, сек	M	18,92	16,35	19,52	24,78	$P_{0,1} < 0,05; P_{1,3} < 0,01$
	$\pm m$	0,91	0,55	1,22	1,43	
Время рекальцификации, сек	M	169,62	148,56	171,35	173,72	$P_{0,1} < 0,05; P_{1,3} < 0,05$
	$\pm m$	5,62	6,53	4,37	9,51	
Фибринолитическая активность, %	M	23,52	28,56	23,53	30,38	$P_{0,1,2,3} > 0,05$
	$\pm m$	2,85	3,12	4,52	5,62	
Время "K" тромбоэластограммы, мин.сек	M	5,18	6,56	4,42	8,54	$\eta_{2,3} < 0,05$
	$\pm m$	0,28	0,35	0,36	0,31	
Тромбоциты, 10^9 в 1 л	M	253,776	238,023	238,554	178,424	$P_{0,3} < 0,05$
	$\pm m$	12,222	18,680	40,909	11,441	

центрация общего фибриногена, ПДФ ($P < 0,01$), укорачивалось тромбиновое время ($P < 0,05$) и время рекальцификации ($P < 0,05$). При положительных и резкоположительных ПП нарастание активации свертывания крови достигало крайней степени, вплоть до развития коагулопатии потребления: снижалось содержание антитромбина П ($P < 0,05$), повышалась толерантность плазмы к гепарину ($P < 0,05$), сохранялось высокое содержание ПДФ, уменьшалось количество тромбоцитов ($P < 0,05$).

Острые тромбозы крупных сосудов, ДВС-синдромы, рецидивы инфаркта миокарда наблюдались только у больных с положительными и резкоположительными ПП. Причем положительные ПП, как правило, предшествовали развитию этих осложнений (при острых тромбозах крупных сосудов в 88%, при ДВС-синдромах - в 100% случаев).

Анализ динамики результатов ПП и других показателей гемостаза у оследованных больных показал (табл. 5), что максимальное повышение частоты положительных ПП было отмечено в периоды резкой активации свертывания крови (на 3-5-й и 9-16-й дни болезни), когда повышалась концентрация общего фибриногена ($P < 0,01$), укорачивалось тромбиновое время ($P < 0,05$), время рекальцификации ($P < 0,05$), падало содержание свободного гепарина ($P < 0,02$), угнеталась фибринолитическая активность ($P < 0,01$). В конце каждого из этих периодов происходила активация противосвертывающей и фибринолитической систем крови, что выражалось повышением в крови содержания свободного гепарина ($P < 0,01$), фибринолитической активности ($P < 0,01$), концентрации ПДФ ($P < 0,01$) и времени R тромбоэластограммы ($P < 0,05$).

В дни повышения частоты положительных ПП и активности свертывания крови отмечено увеличение случаев тромботических осложнений. 31,2% всех случаев ДВС-синдрома пришлось на 3-5-й дни болезни и 62,5% - на 9-17-й дни, 70% всех случаев острого тромбоза крупных сосудов произошло на 9-17-й дни.

Таким образом, появление положительных ПП свидетельствует о некомпенсированном свертывании крови и опасности внутрисудистого тромбообразования.

Таблица 3

Динамика показателей свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови
97 больных острым инфарктом миокарда, не леченных антикоагулянтами

Показатели гемостаза	Стат. показ	Дни болезни								Данные контрольной группы, n = 52
		I-2	3	5	7	9-10	15-16	20-22	29-30	
Частота положительных III, %	M	32,4	41,5	53,9	45,4	62,1	40,3	33,3	20,0	24,6
	±m	3,46	3,73	4,35	4,52	4,33	3,86	3,47	3,19	3,51
Общий фибриноген; г/л	M	3,46	3,73	4,35	4,52	4,33	3,86	3,47	3,19	3,51
	±m	0,09	0,12	0,14	0,16	0,16	0,16	0,17	0,10	0,08
ЦДФ, 10 ⁻³ г/л	M	11,09	9,23	28,00	13,60	12,70	100,47	12,43	4,14	5,80
	±m	5,44	2,32	4,20	4,18	2,93	30,83	5,15	0,76	0,81
Тромбиновое время, сек	M	19,50	17,27	22,62	19,40	19,50	26,29	20,59	20,07	19,09
	±m	0,45	0,51	0,65	0,72	1,09	1,87	0,97	0,71	1,07
Свободный гепарин, сек	M	6,85	5,05	8,28	6,66	5,61	7,29	6,88	5,87	4,46
	±m	0,50	0,34	0,71	0,35	0,25	0,46	0,54	0,56	0,22
Время "R" тромбозластограммы, мин.сек	M	5,29	4,17	6,48	5,00	4,46	7,30	5,18	5,24	5,40
	±m	0,35	0,20	0,30	0,40	0,26	0,28	0,45	0,52	0,35
Время рекальцификации, сек	M	138,44	116,54	162,59	162,50	147,39	154,69	151,66	156,87	141,76
	±m	5,39	4,32	5,04	6,51	9,18	7,61	6,56	7,61	5,56
Фибринолитическая активность, %	M	24,09	13,00	32,73	20,92	14,48	29,73	18,62	15,19	17,37
	±m	2,5	2,82	4,28	3,88	1,01	4,20	3,95	3,22	3,24

Информативность паракоагуляционных проб при лечении антикоагулянтами. Наблюдение за динамикой показателей ШП у 82 больных острым инфарктом миокарда, леченных гепарином и непрямыми антикоагулянтами (П группа), показало, что в период лечения гепарином в течение 5-6 дней в суточной дозе 50-60 тыс. ЕД частота положительных ШП не возрастала в отличие от больных, не леченных антикоагулянтами (I группа). Однако после отмены гепарина, несмотря на применение непрямых антикоагулянтов, частота положительных ШП увеличилась более чем в два раза и на 7-й день достигла $66,2 \pm 7,2\%$ ($P < 0,05$). Одновременно участились случаи тромботических осложнений, особенно на 9-17-й дни болезни. 85% всех случаев тромботических осложнений были диагностированы вне периода лечения гепарином.

Следовательно, успешная профилактика тромботических осложнений в период гепаринотерапии сопровождалась низкой частотой положительных ШП. То есть была прослежена тесная связь между эффективностью антикоагулянтной терапией и показателями ШП.

Изучение динамики результатов ШП у 132 больных острым инфарктом миокарда, леченных гепарином в разных дозах в течение 15-16 дней, подтвердило возможность использования ШП для контроля адекватности гепаринотерапии.

Наблюдение за больными с отрицательными исходными ШП показало, что лечение гепарином в суточной дозе 10 и 40 тыс. ЕД приводило к однозначным результатам (табл. 4).

Из таблицы видно, что при применении гепарина в дозах 10 и 40 тыс. ЕД в сутки частота положительных ШП была низкой в течение всего периода лечения и в последующие дни заболевания. Ни у одного больного не наблюдались тромботические осложнения. У больных не леченных гепарином (контроль), было зафиксировано с 3-го дня появления положительных ШП и на 9-10-й день болезни частота их достигла максимальных значений - $71,0\%$ ($P < 0,01$). Случаи острого тромбоза крупных сосудов у больных контрольной группы составили 10,5% и ДВС-синдрома - 7,5%.

Следовательно, лечение гепарином в малых дозах достаточно надежно предупреждало появление положительных ШП и развитие тромботических осложнений.

Благоприятное действие малых доз гепарина на состояние

гемостаза при отрицательных III можно объяснить их способностью нейтрализовать начальные стадии свертывания крови путем подавления Ха фактора (Wessler J., 1975; Bruhn H. D. et al., 1977) и тем самым предупреждать появление активного тромбина и развитие тромбоэмболий.

Таблица 4
Динамика частоты положительных III (%) у больных острым инфарктом миокарда, леченных гепарином в течение 15-18 дней болезни

Число больных	Гепарин, тыс. ЕД	Дни болезни									
		1-2	3	5	7	9-10	15-16	20-22	29-30		
48	10	М	0	0	8,3	15,8	15,3	4,1	6,2	6,2	
	$\pm m$				4,1	5,8	5,7	2,9	4,2	4,3	
26	40	М	0	0	10,2	7,1	13,3	6,3	10,5	4,7	
	$\pm m$				5,9	5,1	6,9	4,9	5,9	4,4	
55 контр.*	-	М	0	25,0	33,0	43,2	71,0	42,1	27,2	10,7	
	$\pm m$			5,8	6,3	6,7	6,1	6,7	5,7	4,2	

Наблюдение за больными с исходно положительными III показало (рис. 1), что применение малых доз гепарина (10 тыс. ЕД в сутки) приводило к исчезновению положительных III лишь на 12-й день лечения и не гарантировало от развития тромбозов, которые были диагностированы у 25% больных. Терапия же большими дозами гепарина (50-60 тыс. ЕД в сутки) вызвала исчезновение положительных III значительно раньше - на 3-6-й день лечения ($P < 0,05$). Постепенное (за 2-3 дня) снижение дозы препарата до 10 тыс. ЕД в сутки при отрицательных III и дальнейшее лечение гепарином не сопровождалось появлением положительных III. Ни у одного больного не было отмечено тромботических осложнений. У больных, не леченных гепарином

* - Контрольную группу составили больные I группы с отрицательными исходными III

(контрольная группа)*, положительные Ш стали отрицательными только на 20 день болезни, и тромботические осложнения у них диагностированы в 27% случаев.



Примечание: — о — о — больные, леченные гепарином в суточной дозе 10 тыс. ЕД (16 человек)
— ● — ● — больные, леченные гепарином в суточной дозе 50-60 тыс. ЕД (14 человек)
— — — — — больные, не леченные антикоагулянтами (26 человек)

Рис. I Динамика частоты положительных Ш (%) у больных острым инфарктом миокарда с положительными исходными Ш, леченных разными дозами гепарина в течение 15-18 дней

Таким образом, терапия гепарином в больших дозах (50-60 тыс. ЕД в сутки) способствовала быстрому исчезновению положительных Ш и предупреждала возникновение острых тромбозов.

Необходимость использования больших доз гепарина при положительных Ш связано с тем, что такие дозы препарата лизируют РКФМ (Б.А. Кудряшов и др., 1982) и к тому же могут без участия антитромбина Ш инактивировать XIIa, XIa, IXa, Xa и другие факторы кров: (Messler S., 1977), приводя тем самым к торможению генерации тромбина.

* — Контрольную группу составили больные I группы с положительными исходными Ш

С учетом изложенного мы разработали методику дозирования гепарина по результатам III. По этой методике отрицательные значения III являются показанием для назначения малых доз препарата (по 5 тыс. ЕД через каждые 12 ч подкожно). Контроль за лечением по результатам III проводится через 2 дня. Отсутствие положительных III расценивается как критерий адекватности терапии. Положительные значения III служат показанием для применения больших доз препарата (50-60 тыс. ЕД в сутки), увеличивающих время свертывания крови в 2-2,5 раза по сравнению с нормой. Контроль за лечением по результатам III осуществляется ежедневно. Исчезновение положительных III через 2-5 дней и ранее считается критерием адекватности лечения и дает основания для постепенного снижения дозы препарат до 10 тыс. ЕД в сутки. Появление положительных III в процессе лечения гепарином в малых дозах и сохранение положительных III более 6 дней при использовании больших доз препарата означает, что проводимая терапия является не адекватной, и в этом случае возникает необходимость увеличения дозы препарата.

Предлагаемая методика проверена на примере лечения 90 больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда. Терапия гепарином этих больных проводилась в течение 15-18 дней болезни с расчетом охвата периодов максимальной активации свертывания крови.

Отмечено значительное (до 2,2%) снижение частоты тромботических осложнений у больных, леченных гепарином под контролем III по сравнению с больными, получавшими большие дозы гепарина в течение 5-6 дней и непрямыми антикоагулянтами (9,8%), а также с больными, не леченными антикоагулянтами (10,3%). Случаи ДВС-синдрома с признаками коагулопатии потребления при пролонгированной гепаринотерапии под контролем III не наблюдались, и летальность была наименьшей.

Уменьшение частоты развития тромботических осложнений связано с тем, что использование III способствовало выбору оптимальных доз гепарина, адекватных состоянию свертывания крови. Это позволило, с одной стороны, избежать неоправданного назначения больших доз препарата при наличии отрицательных III и тем самым предупредить эффект отмены - "рикошета", который может приводить к развитию тромботических осложнений,

с другой стороны — своевременно начать лечение большими дозами гепарина при наличии положительных III, информирующих о высокой степени опасности возникновения тромбоза. Гепаринотерапия продолжительностью 15–18 дней предотвращала не только первый (3–5-й день болезни), но и второй период (9–16-й день болезни) активации свертывания крови, закономерно возникающие в течение инфаркта миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Паракоагуляционные пробы являются высоко информативными тестами оценки состояния свертывания крови больных острым инфарктом миокарда. Установлен параллелизм между 10 показателями гемостаза и результатами паракоагуляционных проб. Рост частоты положительных проб совпадал с признаками активации свертывания крови, которые были особенно выраженными на 3–5 и 9–16 дни заболевания.

2. Паракоагуляционные пробы позволяют прогнозировать развитие тромботических осложнений у больных острым инфарктом миокарда. Обнаружена тесная связь между показателями паракоагуляционных проб и частотой тромботических осложнений. У 25% больных с положительными и резко положительными значениями этаноловой и β -нафтоловой проб наблюдались острые тромбозы, включая ДВС-синдром. В большинстве случаев (88%) положительные результаты проб предшествовали возникновению осложнений. При отрицательных значениях проб случаи тромбозов не наблюдались.

3. Одновременное определение фибрин-мономерных комплексов в плазме крови с помощью этаноловой и β -нафтоловой проб и продуктов деградации фибрина в сыворотке крови посредством протаминсульфатной пробы содействует выявлению некомпенсированной гиперкоагуляции и внутрисосудистого фибринообразования.

4. Паракоагуляционные пробы отличаются между собой по специфичности и чувствительности к различным комплексам фибрин-мономера. Этаноловая и β -нафтоловая пробы превосходят протаминсульфатную пробу по специфичности и чувствительности к растворимым комплексам фибрин-мономера, и результаты их не зависят от присутствия гепарина в крови, но искажаются при больших концентрациях фибриногена, причем этаноловой пробой в большей степени, чем β -нафтоловой. Протаминсульфатная проба

позволяет обнаруживать продукты деградации фибрина в сыворотке крови, превышающие нормальный уровень в 2 раза ($15 \cdot 10^{-3}$ г/л и более).

5. Паракоагуляционные пробы способствуют выбору оптимальной дозы гепарина при лечении больных острым инфарктом миокарда. Стрицательные результаты проб являются показанием для назначения малых доз гепарина (10 тыс. ЕД в сутки), которые достаточны для нормализации состояния свертывания крови и предупреждения развития тромботических осложнений. Положительные значения проб информируют о необходимости назначения больших доз гепарина, увеличивающих время свертывания крови в 2-2,5 раза по сравнению с нормой. Такие дозы препарата способствуют быстрому исчезновению из крови растворимых комплексов фибрин-мономера и эффективно защищают от развития тромботических осложнений.

6. Паракоагуляционные пробы могут служить показателем адекватности гепаринотерапии больных острым инфарктом миокарда. Критерием адекватности лечения малыми дозами гепарина является предупреждение положительных результатов проб, а большими дозами препарата - быстрое исчезновение положительных значений проб (через 2-5 дней и ранее).

7. Гепаринотерапия под контролем паракоагуляционных проб больных острым инфарктом миокарда в течение 15-18 дней заболевания способствует снижению частоты тромботических осложнений до 2,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс методов, позволяющих оценивать состояние гемостаза и прогнозировать тромботические осложнения у больных инфарктом миокарда, целесообразно включать паракоагуляционные пробы ввиду их высокой информативности, сочетающейся с простотой и доступностью выполнения этих проб.

2. Одновременная постановка этаноловой и β -нафтоловой проб в плазме и протаминсульфатной пробы в сыворотке крови способствует экспресс-диагностике тромботических состояний, в частности ДВС-синдрома.

3. Гепаринотерапию для профилактики тромботических осложнений у больных острым инфарктом миокарда целесообразно проводить под контролем паракоагуляционных проб, позволяющих опре-

десять оптимальные дозы гепарина. Отрицательные результаты этих проб служат показанием для назначения малых доз гепарина (по 5 тыс. ЕД через 12 ч подкожно), положительные результаты проб — для назначения больших доз гепарина (50–60 тыс. ЕД в сутки), увеличивающих время свертывания крови в 2–2,5 раза по сравнению с нормой.

Предупреждение или исчезновение (через 2–5 дней и ранее) положительных результатов паракоагуляционных проб могут рассматриваться как критерии адекватности гепаринотерапии.

4. Лечение гепарином больных острым инфарктом миокарда следует проводить в течение 15–18 дней от начала заболевания. Гепаринотерапия такой продолжительности позволяет нейтрализовать наиболее опасные периоды заболевания (3–5-й и 9–17-й дни) — дни максимальной активации свертывания крови и повышенного риска возникновения тромботических осложнений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Габитов С.З., Литвинов Р.И. Сравнительное изучение паракоагуляционных проб при остром инфаркте миокарда. — Казанский мед. журнал, 1981, т.62, №3, с.17–20.
2. Диагностика тромбоцитопении при инфаркте миокарда. Зубайров Д.М., Щербатенко-Лущникова Л.А., Андрушко И.А., Габитов С.З., Кальбина А.В., Воронина И.Е. — Терапевтический архив, 1981, т.53, № 8, с.29–30.
3. Щербатенко-Лущникова Л.А., Габитов С.З., Воронина И.Е. К патогенетическому обоснованию противотромботической терапии при остром инфаркте миокарда. — Тезисы докладов 6-й Поволжской конференции терапевтов: Функциональная диагностика в пульмонологии и кардиологии. Казань, 1981, ч. 2, с. 200.
4. Тромботические осложнения и изменения системы гемостаза при остром инфаркте миокарда. Щербатенко Л.А., Габитов С.З., Воронина И.Е., Литвинов Р.И. — Казанский мед. журнал, 1982, т.63, № 5, с.7–9.
5. Габитов С.З. Гепаринотерапия острого инфаркта миокарда. — Казанский мед. журнал, 1982, т.63, № 5, с. 9–12.
6. Габитов С.З., Воронина И.Е., Литвинов Р.И. Два простых способа обнаружения продуктов деградации фибрина в крови.

Лабораторное дело, 1982, № 6, с. 34-36.

7. Микроциркуляция, гемостаз и циркулирующие иммунные комплексы в динамике острого инфаркта миокарда. Лушников Л.А., Поздняк Н.Д., Щербатенко С.И., Воронина И.Е., Габитов С.З., Ефремова И.В., Канаева А.И. - Тезисы докладов Зональной научно-практической конференции: Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. Казань, 1982, с.95.

8. Применение паракоагуляционных проб при остром инфаркте миокарда. Щербатенко-Лушников Л.А., Зубаиров Д.М., Литвинов Р.И., Воронина И.Е., Габитов С.З. - Методические рекомендации. Казань, 1983. - 17 с.

9. Щербатенко Л.А., Воронина И.Е., Габитов С.З. Методика дифференцированного применения гепарина у больных острым инфарктом миокарда. Методические рекомендации. Казань, 1983. 13 с.

Габитов

Подписано к печати 17.03.86 г. Заказ 59 Тираж 100

Усл. п.л. I пф 05103

Отпечатано в КСХИ