

Б.И. Кузник

Свертываемость и фибринолитическая активность лимфы при различных патологических состояниях (обзор собственных данных и данных литературы)

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672090, Чита, ул. Горького, 39а

В обзоре приведены сведения, полученные автором и его сотрудниками, а также данные литературы о свёртывании лимфы при кровопотере, судорожном синдроме, травме, краш-синдроме, ожогах, инъекциях тромбина и гепарина, экспериментальной тромбозе и других патологических состояниях. Показано, что свёртывание лимфы при развитии патологических состояний в тканях может опережать сдвиги, наблюдаемые в крови. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что в лимфе при повреждении тканей растворение фибриновых сгустков происходит значительно быстрее, чем в крови.

Ключевые слова: кровь, лимфа, тканевая жидкость, свёртывание, фибринолиз

B.I. Kuznik

Coagulation and fibrinolytic activity of lymph in various pathological conditions (review of own and literature data)

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky str., Chita, 672090, Russia

The review presents information by the author and his collaborators, as well as literature data on the coagulation of lymph in blood loss, convulsive syndrome, trauma, crush syndrome, burns, injections of thrombin and heparin, an experimental thrombosis and other pathological conditions. It is shown that the coagulation of lymph in the development of pathological conditions in tissues may outpace changes observed in the blood. We present evidence that dissolution of fibrin clots in the lymph tissue if damaged, is many times faster than in the blood.

Key words: blood, lymph, tissue fluid, coagulation, fibrinolysis

В последние годы появился целый ряд сообщений, свидетельствующих о том, что важную роль в разделении кровеносного и лимфатического русла принадлежит тромбоцитам. Оказалось, что тромбоциты являются основными скрытыми регуляторами развития лимфатической сети, ибо с их помощью в эмбриональном периоде происходит разделение кровеносных и лимфатических сосудов [41, 43, 56, 57]. Уменьшение числа или нарушение агрегации тромбоцитов ведет к появлению нетипичных лимфо-венозных соединений и сопровождается попаданием крови в лимфатические сосуды [56]. Тромбоциты агрегируют в местах соединения кардинальной вены и лимфатических мешков, таким образом «запечатывая» лимфатические сосуды со стороны вены.

Активация и агрегация тромбоцитов начинается со связывания O-гликозилированного мукопротеина подопланина, экспрессированного на эндотелиальных

клетках лимфатических сосудов (LECs), но отсутствующего на эндотелии артерий и вен, с лектин-подобным рецептором C-типа 2 (Clec-2) кровяных пластинок, в результате чего запускается внутриклеточный сигнальный каскад, опосредованный тирозинкиназой (Syk), Slp76 и PLC- γ 2, приводящий в конечном итоге к формированию кровяного сгустка, изолирующего вену от лимфатического мешка, что разобщает кровеносную и лимфатическую системы. Когда взаимодействие компонентов этого пути разрывается, наступает абберрация связей между кровеносными и лимфатическими сосудами, в результате чего происходит смешивание крови и лимфы. У эмбрионов, в случае отсутствия тромбоцитов разделение кровеносных и лимфатических сосудов не происходит [56, 57], т.е. кровяные пластинки служат посредниками в формировании лимфатической системы.

Многочисленными исследованиями установлено, что свёртывание лимфы, взятой из различных бассейнов, осуществляется более медленно, а фибринолиз более интенсивно, чем в крови [10, 12, 16, 17, 26, 42,

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «ЧГМА» Минздрва РФ. E-mail: bi_kuznik@mail.ru

48, 50, 53]. Особый интерес представляют исследования по изучению коагуляционной и фибринолитической активности лимфы при различных экспериментальных патологических состояниях.

Острая кровопотеря

Еще в 1963 г. было показано [9], что при 20% острой кровопотере на протяжении 1 ч свертывание лимфы не меняется, в то время, как через 1—5 мин после кровопускания наблюдается выраженная гиперкоагуляция крови, обусловленная повышением тромбопластической активности. На основании этих опытов автор пришел к единственно правильному выводу, что тромбопластические агенты при кровопотере поступают в кровь из сосудистой стенки [21, 22]. В дальнейшем с помощью предложенной нами и нашими сотрудниками методики [3, 4] было доказано, что при кровопотере гуморально изолированные общая сонная артерия и яремная вена выделяют в общий кровоток прокоагулянт, напоминающий по своим свойствам тканевой фактор (ТФ), ранее обозначаемый как тромбопластин, и тканевой активатор плазминогена — t-РА [3, 4, 16, 19].

У собак после 20—30% кровопотери уже через 5 мин резко сокращается время свертывания крови и рекальцификации плазмы, что обусловлено повышением тромбопластической активности. Этот эффект сохраняется на протяжении 60 мин (срок исследования). В условиях кровопотери более чем в 2 раза возрастает толерантность плазмы к гепарину, тогда как протромбиновое и тромбиновое время, а также общая антитромбиновая активность существенно не меняется. Вместе с тем, у таких собак возрастала фибринолитическая активность крови, что, в основном, связано с поступлением в циркуляцию активатора плазминогена. Иное отмечалось со стороны свертывающей и фибринолитической активности лимфы. Через 5 и 30 мин после кровопотери время свертывания и рекальцификации, толерантность к гепарину, тромбопластическая активность лимфы, тромбиновое и протромбиновое время, концентрация фибриногена и фибринолитическая активность лимфы не изменялась. В то же время у таких животных возрастала активность фибриназы в лимфе, что, безусловно, свидетельствовало о ее сгущении [3, 4, 14, 15, 36].

При 50% кровопотере уже через 1 мин время свертывания крови сокращалось в 2,5 раза и резко уменьшалось время рекальцификации плазмы, что было обусловлено повышением тромбопластической активности. Выраженная гиперкоагуляция крови сохранялась на протяжении часа и не имела тенденции к нормализации. Толерантность плазмы к гепарину после 50% кровопотери в отдельных опытах повышалась в 2 раза. После кровопускания уменьшалась об-

щая антитромбиновая активность и в плазме нередко появлялся тромбин (FIIa) — отдельных опытах наступало свертывание цитратной крови, в которой были связаны ионы Ca^{2+} . Уже через 1 мин после кровопотери падало содержание фибриногена, и его концентрация в крови продолжала снижаться на протяжении всего срока наблюдения (60 мин). Этот эффект связан с развитием ДВС-синдрома, о чем свидетельствует наличие не только продуктов паракоагуляции, но и образование эритроцитарных и фибриновых эмболов в циркуляции. В пользу данного заключения говорит и падение концентрации отдельных факторов свертывания крови, в том числе фибриногена и протромбина. Фибринолитическая же активность крови повышалась уже на 1 мин и сохранялась на протяжении 1 ч, что является защитной реакцией, направленной на лизис образовавшихся в кровотоке фибриновых сгустков.

После 50% кровопотери сокращение времени свертывания и рекальцификации через 1 мин наблюдалось и в лимфе, однако этот эффект был слабее, чем в крови. Чем больше времени проходило после кровопотери, тем сильнее была выражена гиперкоагуляция в лимфе. Одновременно в лимфе слегка повышалась концентрация отдельных факторов свертывания, в том числе фибриногена (напомним, что в крови его содержание падало), что свидетельствует о сгущении лимфы. Фибринолитическая активность лимфы на протяжении 1 ч после 50% кровопотери не изменялась [3, 4].

Эксперименты с кровопотерей позволили прийти к выводу, что сдвиги в свертывании крови после кровопотери далеко не всегда сопровождаются изменениями лимфокоагуляции. Ускорение свертываемости лимфы наступает лишь при очень интенсивной кровопотере. По-видимому, сохранение жидкого состояния лимфы даже при выраженной гиперкоагуляции, сопровождающейся коагулопатией потребления, чрезвычайно целесообразно. Известно, что тканевая жидкость непосредственно контактирует с клеткой и ее свертывание может привести к быстрой гибели клетки. Сохранение тканевой жидкости и лимфы в жидком состоянии даже при интенсивном внутрисосудистом свертывании крови позволяет поддерживать жизнеспособность клеток различных внутренних органов и тем самым сохранить жизнь.

Инъекции адреналина

При инъекции адреналина собакам уже через 5—10 мин резко ускоряется свертываемость крови и стимулируется фибринолиз. Свертывание же лимфы, время ее рекальцификации, фибринолитическая и антитромбиновая активность, а также концентрация различных факторов свертывания (V, VII, X, XIII, фиб-

риногена) на протяжении срока наблюдения не меняется [32, 33, 35, 48]. Аналогичной направленности сдвиги в свертывании и фибринолитической активности крови и лимфы наблюдались после инъекции ацетилхолина, нитроглицерина, питуитрина, холинхлората, а также после острой гипоксии. Несмотря на то, что во всех указанных экспериментах на протяжении 1 ч наблюдалось ускорение свертывания крови, повышение утилизации протромбина, увеличение толерантности плазмы к гепарину, падение антитромбиновой активности и усиление фибринолитической активности крови, эти показатели в лимфе не претерпевали существенных изменений [21, 22, 24, 30, 31, 47, 50]. Ускорение свертывания крови и усиление её фибринолитической активности в рассматриваемых ситуациях связано с появлением факторов (в первую очередь везикул из эндотелия сосудов), экспрессирующих ТФ, и с выделением t-РА. Однако, обладая относительно большой молекулярной массой (тканевой фактор состоит из 263 аминокислотных остатков и находится чаще всего на осколках клеточных мембран, t-РА имеет молекулярную массу 70 кД), они не проходят через стенку капилляров в тканевую жидкость и, следовательно, в лимфу [10, 16, 20].

Иные результаты получены в опытах с внутривенным введением гистамина. В этих экспериментах уже через 5 мин наблюдалось сокращение времени свертывания крови, рекальцификации плазмы и повышение толерантности плазмы к гепарину. Явление гиперкоагуляции сохранялось на протяжении всего срока исследования (в течение 1 ч), практически не ослабевая. Протромбиновое время при этом не изменялось, тогда как концентрация фибриногена падала, что свидетельствовало о его потреблении в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Фибринолиз активировался сразу же после введения гистамина и сохранялся повышенным в течение 1 ч.

В большинстве опытов скорость свертывания лимфы, концентрация плазменных факторов и её фибринолитическая активность не изменялись. Вместе с тем, у собак после инъекций гистамина сокращалось тромбиновое время лимфы, и в ней уменьшалась концентрация соединений, способных нейтрализовать тромбин. Эти опыты позволяют думать, что в лимфе после введения гистамина происходило образование тромбина, связывающего естественные антикоагулянты, благодаря чему их концентрация уменьшалась [16, 18, 24].

Ю.М. Левин [26—28, 50] показал, что через 30—60 мин после введения никотиновой кислоты время свертывания крови и рекальцификации плазмы и лимфы удлиняются, тогда как толерантность плазмы и лимфы к гепарину повышалась, а протромбиновое время сокращалось. Следует, однако, отметить,

что в наших экспериментах, проведенных на собаках, через 1—5 мин после внутривенного введения никотиновой кислоты наблюдалось ускорение свертывания крови и усиление её фибринолитической активности [16, 24]. По всей видимости, в опытах Ю.М. Левина имелась вторичная гипокоагуляция, о чем свидетельствует резкое падение концентрации фибриногена как в крови, так и в лимфе.

Во всех перечисленных экспериментах воздействия производились или непосредственно на кровь, или на вегетативную нервную систему. Для доказательства роли клеточных структур различных тканей в регуляции свертываемости лимфы и крови необходимо было провести такие эксперименты, в эфферентное звено которых были бы вовлечены целые органы. И в качестве такого воздействия был выбран стрихнин, приводящий к развитию судорожных сокращений мышц.

Введение стрихнина

С использованием стрихнина проведены 2 серии наблюдений. В первой из них вводились малые дозы препарата (0,1 мл 0,01% раствора/кг массы), не вызывающие явных судорог. Вместе с тем, в этих опытах наступало явное повышение возбудимости двигательных центров, ибо любой шум приводил к вздрагиванию, а иногда к судорожным подергиваниям. Во второй серии экспериментов стрихнин вводили до наступления выраженного судорожного приступа. При этом доза стрихнина увеличивалась в 2—3 раза. Как показали эксперименты, при введении малых доз стрихнина, не вызывающих судорог, на протяжении 1 ч отмечалось незначительное ускорение свертывания крови на фоне отсутствия сдвигов со стороны активности плазменных факторов коагуляции и фибринолитической активности. В лимфе при этом каких-либо сдвигов со стороны свертывания и фибринолитической активности не наблюдалось. Иное отмечалось при введении больших доз стрихнина, сопровождающихся резкими судорогами. К сожалению, во время судорожного периода брать у собак кровь и лимфу не удавалось, и все эксперименты ставились лишь после прекращения первого приступа судорог, которые на протяжении опыта повторялись неоднократно.

Оказалось, что уже через 1 мин после прекращения первого приступа судорог наступало резкое укорочение времени свертывания крови и лимфы, повышение утилизации протромбина и толерантности плазмы к гепарину. Эта реакция продолжалась в течение 1 ч (срок наблюдения). Полученные данные обусловлены повышением тромбопластической активности крови и лимфы и связаны с поступлением фрагментов клеточных мембран (микровезикуляцией) в исследуемые жидкости. Что касается крови, то вряд

ли приходится сомневаться, что это эндотелиальные слущенные клетки или их фрагменты, экспрессирующие или не экспрессирующие ТФ. В отношении лимфы такое заключение было бы явно преждевременным. По всей видимости, в лимфу поступают микрочастицы из мембраны мышечных веретён, с расположенными на ней анионными фосфолипидами. Активность большинства факторов коагуляции в крови и лимфе не изменялась, тогда как содержание фибриназы возрастало, а уровень фибриногена падал. Особенно важно отметить, что в отдельных опытах в лимфе отмечалось довольно значительное снижение концентрации фибриногена, что может быть обусловлено его потреблением в процессе внутрисосудистого свёртывания. Кроме того, в лимфе уменьшалось содержание антитромбинов. Во всех случаях и в крови и в лимфе резко возрастала фибринолитическая активность, что связано с освобождением активатора плазминогена [12, 15, 19, 24].

Полученные данные свидетельствуют о том, что параллельные сдвиги в свертывании и фибринолитической активности крови и лимфы наступают в том случае, когда раздражающий агент действует не только на сосудистую стенку, но и непосредственно или опосредованно на рабочие органы (в нашем случае мышцы). Мы не сомневаемся, что из сокращающихся мышц в тканевую жидкость также поступают прокоагулянты и стимулирующие лизис сгустка агенты, что и приводит к ускорению свертывания и фибринолитической активности интерстициальной жидкости, лимфы и крови.

Инъекции гепарина

О том, что свертываемость крови и лимфы может изменяться параллельно, свидетельствуют опыты с однократным внутривенным введением гепарина. Оказалось, что уже через 1 мин после инъекции гепарина в дозе 200 ед./кг массы время свертываемости крови и рекальцификации плазмы удлинялось — кровь и плазма не свертывалась в пробирке на протяжении часа и более и несколько активировался фибринолиз. В лимфе через 1 и 5 мин после инъекции гепарина время свертывания и рекальцификации изменялись незначительно. Фибринолитическая активность при этом проявляла лишь слабую тенденцию к стимуляции. Через 30 и 60 мин после инъекции гепарина наступала полная инкоагулябельность лимфы и повышалась её фибринолитическая активность. Нет никакого сомнения, что гепарин, имея сравнительно небольшую молекулярную массу (до 15—20 kD), проникает через капилляры в тканевую жидкость и приводит к вторичным сдвигам в свертывании и фибринолитической активности лимфы. Однако для этого

требуется время. Вот почему в лимфе обнаруженные сдвиги проявляются с запозданием [19].

Аналогичные эксперименты были проведены на кроликах. После введения 150 ЕД гепарина на 1 кг массы тела через 30—60 мин удлинялось в 1,5—2 раза время свёртывания крови и рекальцификации плазмы, и незначительно повышалась её фибринолитическая активность. Через 1 ч после введения гепарина время свёртывания лимфы, время рекальцификации, протромбиновое и тромбиновое время также удлинялось. Через сутки после инъекции гепарина показатели свёртывания крови и лимфы практически не отличались от исходных [26].

Полученные данные на наш взгляд, имеют большое практическое значение. Инкоагулябельность лимфы после введения гепарина при наличии внутрисосудистого свёртывания крови обеспечивает жизнедеятельность клеток различных органов и таким образом способствует сохранению жизни.

Оригинальные эксперименты проведены И.Ф. Ярошенко и др. [37,38,39], изучившими пути поступления гепарина ^{35}S , введенного в соединительную ткань лапы собаки. Оказалось, что резорбция гепарина началась уже через 1 мин после его введения через левый и правый лимфатические протоки и достигла максимума через 20 мин, а затем постепенно начала снижаться. При этом концентрация гепарина ^{35}S в крови стала возрастать лишь после двадцатой минуты. Следует, однако, напомнить, что в условиях нормы гепарин в крови отсутствует [20, 32, 34, 44]. Синтезируется гепарин базофилами и тучными клетками. В то же время в стенке сосуда и на её поверхности содержится значительное количество гликозамингликанов и гликопротеидов, углеводные цепи которых несут гепариноподобные структуры, участвующие в активации антитромбина III (АТ-III). Можно полагать, что лимфатические сосуды также, как и кровеносные, содержат гликозамингликаны и, тем самым, способны активировать АТ-III, который в отсутствие гепарина оказывает чрезвычайно слабое антикоагулянтное действие. Если учесть, что молекулярная масса АТ-III составляет всего 58 kD [11, 51], то можно предположить, что в тканевую жидкость наряду с экзогенным гепарином после его инъекций проникает комплекс АТ-III + гепарин или активированный АТ-III. Однако для окончательного решения данного вопроса требуется проведение дополнительных исследований.

Инъекции тромбина животным вызывают двухфазные сдвиги в гемокоагуляции: вначале наступает короткая стадия гиперкоагуляции, сопровождающаяся развитием ДВС, которая сменяется длительной фазой гипокоагуляции и повышением фибринолитической активности. Последняя обусловлена не только

коагулопатией потребления, но и выбросом естественных антикоагулянтов, обладающих антитромбиновым действием, и активатора плазминогена из сосудистой стенки [23, 24], базофилов и тучных клеток [35]. Кроме того, появление в сосудистом русле тромбина приводит к образованию с различными белками, гормонами и факторами свертывания крови комплексных соединений, обладающих антикоагулянтным и «неферментативным фибринолитическим действием» [11].

Нами и нашими сотрудниками установлено, что введение малых доз тромбина (10 ед./кг массы) лишь слегка замедляет свертывание крови и уменьшает концентрацию фибриногена, не влияя на содержание естественных антикоагулянтов и фибринолитическую активность крови. В лимфе же при этом на протяжении 15 мин не наблюдается каких-либо сдвигов в свертывающей и фибринолитической активности.

Вливание тромбина из расчета 30 ед./кг массы уже через 5 мин приводит к развитию выраженной гипокоагуляции крови, повышению уровня антитромбинов, уменьшению концентрации плазменных факторов, в том числе фибриногена, а также усилению фибринолитической активности крови. Эта реакция сохраняется на протяжении 60 мин (срок наблюдения). В лимфе же при этом каких-либо сдвигов со стороны свертывания и фибринолиза не происходит [23, 24, 31].

Краш-синдром

Известно, что синдром длительного раздавливания тканей сопровождается развитием ДВС, что нередко заканчивается смертью больного. Значительный интерес представляло изучение в этих условиях свертывающей и фибринолитической активности лимфы [25]. Опыты проводились следующим образом: мягкие ткани одной из конечностей собаки сдавливали на протяжении 4 ч грузом силой 10 кг/см². Лимфу и кровь забирали для исследования до начала эксперимента, перед снятием и после снятия пресса. Оказалось, что длительное сдавление мягких тканей приводит к выраженному ускорению свертывания крови и рекальцификации плазмы, повышению толерантности плазмы к гепарину, уменьшению протромбинового и тромбинового времени, резкому снижению в крови концентрации антитромбинов, увеличению уровня фибриногена и торможению фибринолиза. У таких собак в ряде случаев в крови выявлялся тромбин, ибо наступало спонтанное свертывание цитратной плазмы. Эти сдвиги свидетельствуют о развитии типичного ДВС. Не вызывает сомнений, что гиперкоагуляция при Краш-синдроме обусловлена поступлением в кровяной ток продуктов разрушения тканей, так как ускорение свертывания крови наблюдалось в результате образования протромбиназы по внешнему

пути, о чем свидетельствует значительное сокращение протромбинового времени.

Особенно резкие сдвиги со стороны изучаемых показателей коагуляционного гемостаза наблюдались сразу после снятия пресса. Время свертывания крови при этом по сравнению с контролем сокращалось почти в 3 раза. Кровь на исследование с цитратом натрия практически не удавалось собрать, так как она свертывалась в пробирке. Время рекальцификации сокращалось после снятия пресса в 3,5 раза, а толерантность к гепарину возрастала более чем в 2 раза. Особенно резко уменьшалось протромбиновое время (в среднем с 16 до 9 с), что связано с прорывом тканевого тромбoplastина из поврежденных тканей в сосудистое русло, а также наличием «свободного» тромбина. Концентрация фибриногена после снятия пресса по сравнению с контролем увеличивалась более чем в 2 раза. Этот эффект может быть связан с выбросом фибриногена из депо (печени), а также резким увеличением его синтеза под влиянием провоспалительных цитокинов. Почти в 2 раза у таких собак падала антитромбиновая активность, и в 4 раза удлинялось время растворения фибринового сгустка. Последнее обусловлено наличием в поврежденных тканях ингибиторов фибринолиза, действие которых, в естественных условиях преобладает над влиянием активаторов [25].

Сдвиги в лимфе у собак перед снятием пресса были менее выражены. У них лишь уменьшалось тромбиновое время, падала антитромбиновая активность и снижалась концентрация фибриногена.

После снятия пресса отмечалась тенденция к сокращению времени свертывания лимфы, тогда как время её рекальцификации явно уменьшалось. У таких животных сокращалось протромбиновое и тромбиновое время, падала концентрация антитромбинов и содержание фибриногена, но наблюдалась явная тенденция к активации фибринолиза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что регуляция свертывания лимфы является более совершенным процессом, чем крови. В лимфе, несмотря на громадное поступление из поврежденных тканей разрушенных клеточных структур, гиперкоагуляция была выражена относительно слабо, уровень фибриногена понижался, что, безусловно, свидетельствует о его потреблении, а фибринолиз возрастал. Следует заметить, что ни в одном случае в лимфе не обнаружен свободный тромбин, ибо спонтанное свертывание цитратной плазмы ни до снятия, ни после снятия пресса не происходило.

Сказанное, однако, не означает, что при краш-синдроме не происходило свертывание тканевой жидкости и лимфы. Об этом свидетельствует резкое уменьшение концентрации фибриногена. В то же

время в лимфе фибринолиз по сравнению с кровью осуществлялся в 23 раза (!) быстрее. При столь выраженной фибринолитической активности в лимфе происходило быстрое растворение образующихся фибриновых сгустков. Более того, вряд ли при такой активности фибринолиза могла наступить стабилизация фибриновых сгустков. Этот факт, бесспорно, свидетельствует о лучшей приспособляемости тканевой жидкости и лимфы в борьбе против тромбообразования [16, 25].

Иммобилизация и ожог

При трехчасовой иммобилизации собаки в крови возрастал уровень ПДФ и АТ-III, тогда как в лимфе удлинялось время рекальцификации и повышалось содержание ПДФ [37, 38, 40]. При нанесении ожоговой травмы (степень II—IIIa, площадь ожога $5,1 \pm 0,12\%$ от общей поверхности тела собаки) в доузловом сосуде подколенного лимфоузла скорость лимфотока увеличивалась в 3 раза. После ожога наступало ускорение свёртывания крови, сокращение протромбинового времени и увеличение уровня фибриногена, а также повышение концентрации антитромбинов, по-видимому, за счёт высокого содержания ПДФ. При ожоге значительное количество фибриногена поступает непосредственно из лимфы в кровотоки через посткапиллярные венулы. Свёртывание лимфы при ожоговой травме замедлялось, в ней возрастала концентрация антитромбинов, ПДФ и усиливалась фибринолитическая активность [39]. При ожоговом шоке (степень IIIb—IIIa, площадь ожога 25—30%) уже через 5—15 мин развивалась резкая гиперкоагуляция крови и лимфы, возрастало содержание фибриногена, падала активность антитромбина III, отмечалась высокая концентрация ПДФ. В крови наступала стимуляция фибринолиза, тогда как в лимфе уменьшалось содержание активатора плазминогена и плазмина.

Следует отметить, что через 3 ч после нанесения ожоговой травмы и развития шока сдвиги в коагуляции крови и лимфы были однонаправленными и свидетельствовали о развитии ДВС. На основании полученных данных И.Ф. Ярошенко [38, 40] приходит к выводу, что «при ожоговом шоке нарушения лимфо-гемокоагуляции формируются в результате взаимовлияния факторов коагуляции, поступающих из лимфы в кровь и из крови в лимфу с образованием порочного круга, и выражаются в ДВС-синдроме».

Через 15 мин после развития висцерального химического ожогового шока наблюдалась выраженная гиперкоагуляция крови и лимфы, сопровождающаяся повышением ПДФ, снижением концентрации антитромбинов и усилением фибринолитической активности. Через 3 ч после начала эксперимента гиперкоагу-

ляция в лимфе сменялась вторичной гипокоагуляцией. При этом значительно возрастало содержание ПДФ, что говорит о наличии ДВС-синдрома [40]. В лимфе, оттекающей от печени, развивалась гипокоагуляция, сопровождающаяся падением антитромбинов, в том числе А-III, уменьшением концентрации фибриногена (более чем в 2 раза), нарастанием ПДФ и торможением фибринолиза. В то же время свёртываемость кишечной лимфы ускорялась в 2,5 раза, резко уменьшалось протромбиновое и тромбиновое время, концентрация фибриногена увеличивалась, а фибринолитическая активность тормозилась почти в 3 раза. Нет никакого сомнения, что при висцеральном химическом шоке как в крови, так и в лимфе, развивался типичный ДВС-синдром [38]. Вместе с тем, если при висцеральном химическом шоке дренировать лимфатический печеночный проток и не давать лимфе поступать в кровь, то явления ДВС значительно сглаживаются, что, безусловно, связано с выведением из организма продуктов разрушения тканей, обладающих выраженной тромбопластической активностью. По мнению И.Ф. Ярошенко, такой способ борьбы с ДВС может быть использован для лечения больных с обширными поражениями внутренних органов, сопровождающимися деструктивными изменениями тканей.

При травматическом повреждении у кроликов костей и мягких тканей челюстно-лицевой области наблюдается повышение свёртываемости крови и лимфы. Через 1 ч после травмы гиперкоагуляция в большей степени выражена в крови. Через 1 сут. после травмы гиперкоагуляция усугублялась, и в обеих жидкостях появлялись РФМК и ПДФ. Вначале в течение 1-го ч после травмы наблюдалось некоторое увеличение скорости лимфотока, что является явно защитным механизмом, а затем движение лимфы замедлялось и к концу первых суток достигало 78% от исходного уровня. Вполне возможно, что последнее связано с увеличением вязкости лимфы и образованием в ней легко растворимого фибрина [1,2].

Все представленные в этом разделе данные говорят о том, что при развитии ДВС-синдрома процесс коагуляции захватывает не только кровь, но также тканевую жидкость и лимфу. Вместе с тем, в лимфе процесс коагуляции, по всей видимости, чаще всего не заканчивается появлением стабилизированного фибрина, благодаря чему создаются условия для сохранения жизнедеятельности клеток. Но существует и еще одна сторона затрагиваемой проблемы. Известно, что при самых различных сердечно-сосудистых заболеваниях, тяжело протекающих инфекциях, травмах, злокачественных новообразованиях различной локализации, тяжёлых, длительно протекающих оперативных вмешательствах развивается не только

ДВС-синдром, но и тромбозы и тромбоэмболии, вплоть до эмболии лёгочной артерии, нередко приводящей к летальному исходу. Представленные наблюдения, свидетельствуют о том, что тромбозы и тромбоэмболии, как и ДВС, не могут рассматриваться как болезни, при которых сдвиги в коагуляции затрагивают только кровь. В патогенезе этих нарушений значительная роль должна принадлежать повреждениям тканевого и лимфатического звеньев гуморального транспорта. Без учета происходящих сдвигов в тканевой жидкости и лимфе механизмы этих нарушений не могут считаться расшифрованными, а применяемая терапия может оказаться безуспешной.

Ю.М. Левин [26, 50] в эксперименте на кроликах с венозным тромбозом изучал, как изменяется свёртываемость крови и лимфы. При этом уже через 1 сут. у кроликов возникала гиперкоагуляция, сопровождающаяся резким падением уровня антитромбинов и фибринолитической активности крови и увеличением концентрации фибриногена. На 2-е сут. эти сдвиги были выражены еще сильнее. В лимфе, полученной из грудного протока, наблюдались точно такие же изменения коагуляции, как и в крови. Применение на фоне тромбоза террилитина (фибринолитик), никотиновой кислоты и гепарина совместно, не только способствовало ликвидации тромбоза, но и постепенно нормализовало процессы свёртывания и фибринолиза в крови и лимфе.

При экспериментальном тромбозе глубоких вен наступали существенные сдвиги в состоянии свёртывающей системы и фибринолитической активности крови и лимфы. При этом отмечалось сокращение времени свёртывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового и протромбинового и времени. Эти сдвиги достигали максимума в крови к 15-м сут. после развития флеботромбоза. Интенсивность их уменьшалась к 30-м сут. от начала эксперимента. Выраженные сдвиги в свёртывающей активности лимфы проявлялись уже в 1-е сут. после развития тромбоза и достигали максимальных величин на 10—15-е сут. от начала эксперимента. Толерантности крови к гепарину, начиная с 1-х сут. после моделирования тромбоза, повышалась, и эта тенденция сохранялась, достигая максимума к 10-м и 15-м сут. течения заболевания. Толерантность лимфы к гепарину возрастала к концу 1-х сут. после моделирования тромбоза и оставалась повышенной до 10-х сут. наблюдения. Однако к 15-м сут. толерантность лимфы к гепарину возвращалась к исходным цифрам, тогда как в венозной крови подобные изменения наблюдались лишь в отдаленный период (к 25—30 сут.) наблюдения.

Таким образом, развитие гиперкоагуляции при экспериментальном тромбозе в лимфе опережало аналогичные процессы, протекающие в крови [29].

При экспериментальном флеботромбозе фибринолитическая активность крови к концу 1-х суток тормозилась, но в последующие сроки отмечалось укорочение времени лизиса фибринового сгустка. В лимфе увеличение времени лизиса сгустка наблюдалось на 1—5-е сут. эксперимента, но в дальнейшем её фибринолитическая активность возвращалась к норме. Следует отметить, что сдвиги в фибринолитической активности лимфы были выражены в значительно большей степени, чем в крови. Применение гепарина при экспериментальном флеботромбозе у собак приводило к развитию гипокоагуляции и стимуляции фибринолиза как в крови, так и в лимфе: при этом изменения в лимфе наступали значительно раньше и зачастую были выражены сильнее, чем в крови [29].

У животных с моделированием гипертензивного синдрома и недостаточности кровообращения развивается гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза как в крови, так и в лимфе. Инъекции террилитина приводили к возникновению гипокоагуляции и усилению фибринолиза в обеих жидких средах организма [29, 50].

Экспериментальные данные, полученные на животных, с большой осторожностью следует экстраполировать на человека. И все же при анализе представленных фактов невольно напрашивается мысль, что при заболеваниях, сопровождающихся субфебрилитетом, необходимо целенаправленно стимулировать процесс лимфообращения.

У больных с лимфеновенозным шунтированием введение гепарина или террилитина приводило к развитию выраженной гипокоагуляции лимфы. При этом гепарин в дозе 30000 ЕД в сутки вызывал более выраженное замедление свёртывания лимфы, чем террилитин. Одновременно у больных отмечалось значительное улучшение состояния больных. Особенно хорошие результаты терапии получены при совместном введении гепарина и террилитина, гепарина и никотиновой кислоты, террилитина и салицилата натрия. При всех перечисленных вариантах наряду с гипокоагуляционным эффектом отмечалось значительное усиление дренажной функции гуморального транспорта — наступало усиление лимфотока в 3—5 раз [26—28]. Следовательно, изменения в свёртывающей и фибринолитической активности крови и лимфы носит однонаправленный характер.

Как видно из представленных данных, лишь очень сильные стимулирующие или разрушающие клетки воздействия сопровождаются выраженными сдвигами не только в свёртывающей системе крови, но и в лимфе. Отсюда невольно напрашивается вывод, что прокоагулянты, выделяемые из клеток экстравазального пространства, в значительной степени утилизируются в пределах межклеточных промежутков. Фрагменты клеточных мембран, обладающих свойством частич-

ного или полного тромбобластина, являются триггером активации факторов свёртывания, находящимся в интерстиции и лимфе, благодаря чему должен образоваться фибрин непосредственно в межклеточном пространстве. Об этом, в частности, свидетельствуют наши данные [23, 24, 31], а также исследования G.J. Miller et al. [53], говорящие о том, что в лимфе резко увеличено содержание ПДФ и D-димера.

Представленные факты позволяют высказать предположение, что в механизме развития тромбозов и ДВС-синдрома немаловажную роль играет поступление прокоагулянтов из клеток в тканевую жидкость и лимфу. Между тем, известно, что сериновые протеазы, в том числе тромбин, фактор Ха, APC и другие, являются стимуляторами клеточного роста и регенерации тканей [16—18, 50]. Следовательно, появление активных факторов свёртывания крови в интерстициальном пространстве должно оказывать непосредственное влияние на функциональную активность клеток и тканей.

В настоящее время установлено, что на различных клетках имеются образования, относящиеся к так называемым протеиназактивируемым рецепторам (PAR), обладающим высоким сродством к тромбину, фактору Ха, активированному протеину С и другим сериновым протеиназам, принимающим участие в процессе свёртывания крови и фибринолизе [5—8, 33, 34, 46, 52]. Нет никакого сомнения, что в целом организме это действие осуществляется в экстравазальном пространстве через тканевую жидкость.

Хочется поднять еще один вопрос, связанный с взаимодействием свёртывающей активности тканевой жидкости, лимфы и крови — факторы, ускоряющие свёртывание лимфы в норме и особенно при таких воздействиях, как острая кровопотеря, действие гистамина, стрихнина, краш-синдроме и других патологические состояния, могут поступать в лимфу только через интерстициальную жидкость, всасывающуюся через лимфатические капилляры. Мы предполагаем, что такими структурами являются микровезикулы, происходящие из самых различных клеток, подвергшихся действию физиологических или патологических раздражителей. Правомочно ли такое заключение?

Вероятно, да. В настоящее время доказано, что различные ткани способны в процессе возбуждения «отпочковывать» микровезикулы, обладающие выраженной прокоагулянтной активностью. Но единственный путь, по которому они могут продвигаться, это тканевая жидкость и лимфа. К сожалению, наличие микровезикул в интерстиции и лимфе до последних дней не изучалось.

В то же время на основании приведенных сведений мы вправе сделать вывод, что способны свёртываться не только кровь и лимфа, но и тканевая жид-

кость, в результате чего осуществляется так называемая экстравазальная коагуляция [12, 13, 14, 55]. Более того, экстравазальное свёртывание тканевой жидкости, приводящие к появлению слоя фибрина, в условиях нормы и, тем более, при патологических состояниях должно способствовать репарации поврежденных тканей [42, 43].

В заключение мы хотим обратить внимание на следующий факт. До сих пор диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) рассматривается как реакция, протекающая только в крови. Наши же наблюдения [12, 13, 15] а также результаты исследований других авторов [9, 10, 37—39, 45, 49, 52, 54] показывают, что никогда эта реакция не протекает изолировано, ибо всегда в свёртываемость вовлекаются и другие жидкости (лимфа, интерстициальная жидкость) единой гуморальной транспортной системы. Вне зависимости от того, где запускается процесс, приводящий к гиперкоагуляции (клетка, интра- или экстравазальное свёртывание), при патологии нет тех или иных нарушений в системе гемостаза без сдвигов в других звеньях единого гуморального транспорта. Вот почему мы считаем, что следует отказаться от термина ДВС и заменить его термином синдром интравазальной и экстравазальной коагуляции [13—16].

Приведенные в этом обзоре сведения имеют не только теоретическое значение. Они позволяют понять, как осуществляется регуляция единой транспортной системы организма, куда входит кровь, лимфа и тканевая жидкость. Более того, они помогают нам глубже разобраться в механизмах развития тромбоэмболических заболеваний и ДВС-синдрома.

Список литературы

1. *Алиев С.Д., Алиев Э.М.* Расстройство коагуляционного компонента гемо- и лимфостаза при травматическом повреждении челюстно-лицевой области у кроликов // Международный журнал по иммунореабилитации. — 2009. — Т. 11, №1. — С. 97-98.
2. *Алиев М.Х., Алиев О.С.* Нарушение свёртываемости крови и лимфы при экспериментальном пародонтите. Международный журнал по иммунореабилитации. 2009. — Т. 11, №1. — С. 110-111.
3. *Ворожанинская Л.Г., Завьялов А.В., Кузник Б.И.* К вопросу о выделении тканевых факторов свёртывания крови в сосудистое русло. Некоторые вопросы экспериментальной и клинической медицины. — Чита, 1964. — С. 110-115.
4. *Ворожанинская Л.Г., Завьялов А.В., Кузник Б.И.* К механизму развития гиперкоагуляции при острой кровопотере // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1967. — №9. — С. 26-30.
5. *Горбачёва Л.Р.* Нейропротективное действие ключевых протеиназ гемостаза: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 2008. — 42 с.
6. *Горбачёва Л.Р., Пинелис В.Г., Струкова С.М.* Механизмы цитопротективного действия активированного

протеина С при эксайтотоксичности. Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. — М., 2009. — С. 19.

7. **Горбачева Л.Р., Сторожевых Т.П., Пинелис В.Г., Ишивата С., Струкова С.М.** Модуляция тромбином и фактором Ха выживаемости гиппокампаальных нейронов // Биохимия. — 2006. — 71(10). — С. 1338-1346.

8. **Горбачева Л.Р., Сторожевых Т.П., Пинелис В.Г., Струкова С.М.** Активированный протеин С защищает нейроны мозга от глутаматной эксайтотоксичности // Матер. III Всеросс. науч. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием), Москва (1–3 февраля), 2007. — С. 57-58.

9. **Зубаиров Д.М.** О стабильности агента, вызывающего гиперкоагуляцию, после острой кровопотери // Вопросы мед. химии. — 1963. — №6. — С. 621-626.

10. **Зубаиров Д.А., Андрушко И.А., Кузнецов В.И.** и др. О циркуляции тканевого тромбопластина в кровотоке // Физиол. ж. СССР. — 1984. — №6. — С. 814-817.

11. **Кудряшов Б.А.** Биохимические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. — М., 1975. — 488 с.

12. **Кузник Б.И.** Свертываемость лимфы и тканевой жидкости // Основы общеклинической лимфологии и эндозологии. — М., 2003. — С. 92-107.

13. **Кузник Б.И.** ТГС, ДВС или гипер-гипокоагуляционный синдром // Проблемы клинич. медицины. — 2009. — №2. — С. 74-91.

14. **Кузник Б.И.** Взаимосвязи иммунитета и гемостаза в эксперименте и клинике // Четвёртая Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — М., 2009. — С. 267-269.

15. **Кузник Б.И.** Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — №1. — С. 22-43.

16. **Кузник Б.И.** Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 828 с.

17. **Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Цыбиков Н.Н.** Сравнительная характеристика свертывающей и фибринолитической активности крови и лимфы // Физиол. журнал СССР. — 1976. — №6. — С. 867-872.

18. **Кузник Б.И., Василев Н.В., Цыбиков Н.Н.** Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 312 с.

19. **Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Маложик Л.П.** и др. Кровь, лимфа, тканевая жидкость, клетка — основные компоненты ДВС-синдрома // Матер. междунар. симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». — Тюмень, 2005. — С. 246-249.

20. **Кузник Б.И., Максимова О.Г.** Общая гематология. Гематология детского возраста. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. — 575 с.

21. **Кузник Б.И., Мищенко В.П.** К механизму развития адреналиновой гиперкоагуляции // Фармакол. и токсикол. — 1967. — №4. — С. 463.

22. **Кузник Б.И., Мищенко В.П.** Влияние адреналина на свертывание крови и лимфы // Бюлл. эксперим. биол. — 1971. — №11. — С. 13.

23. **Кузник Б.И., Мищенко В.П., Будажабон Г.Б., Цыбиков Н.Н.** Действие внутривенных вливаний тромбина и гетерогенной крови на свертываемость лимфы // Физиол. журнал СССР. — 1976. — №10. — С. 460-463.

24. **Кузник Б.И., Скипетров В.П.** Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1974. — 320 с.

25. **Курбатова З.А.** К механизму изменений свертываемости крови при синдроме длительного раздавливания: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Иркутск, 1974.

26. **Левин Ю.М.** Основы лечебной лимфологии. — М.: Медицина, 1986. — 288 с.

27. **Левин Ю.М.** Основы общеклинической лимфологии и эндозологии. — М., 2003. — 465 с.

28. **Левин Ю.М.** Новый уровень лечения и оздоровления. — М., 2008. — 298 с.

29. **Матюшин А.В.** Нарушения системы гемостаза и перекисного окисления липидов крови и лимфы при экспериментальном флеботромбозе: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Саранск, 2004. — 22 с.

30. **Мищенко В.П.** Влияние холинхлората на свертываемость крови и лимфы // Фармак. и токсик. — 1972. — №1. — С. 92-96.

31. **Мищенко В.П.** Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — Новосибирск, 1973. — 40 с.

32. **Мищенко В.П., Мищенко И.В.** Физиология системы гемостаза. — Полтава, 2003. — 124 с.

33. **Струкова С.М.** Тромбин — регулятор воспаления и репарации тканей // Биохимия. — 2001. — Т. 66. — С. 14-27.

34. **Струкова С.М., Ткачук В.А.** Протеиназы системы свертывания крови и фибринолиза как клеточные регуляторы // Биохимия. — 2002. — №1. — С. 3-4.

35. **Тищенко Е.Г., Турашев А.Д., Максименко А.В.** Регуляторные эффекты взаимодействия гликозамингликанов углеводной выстилки люминальной сосудистой поверхности с низко- и высокомолекулярными лигандами // Кардиол. Вестник. — 2007. — №2. — С. 68-71.

36. **Цыбиков Н.Н.** Свертываемость крови и лимфы при гетеротрансфузионном шоке у собак // Пробл. гемат. и перелив. крови. — 1976. — №12. — С. 33-36.

37. **Шойхет Я.Н., Момот А.П.** О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Проблемы клинической медицины. — 2008. — №4. — С. 102-117.

38. **Ярошенко И.Ф.** Коагулирующая активность лимфы из грудного лимфатического протока и других лимфатических коллекторов // Гематол. трансфузиол. — 1985. — №9. — С. 27-29.

39. **Ярошенко И.Ф.** Роль лимфатической системы в процессе лимфокоагуляции: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1987. — 32 с.

40. **Ярошенко И.Ф., Курочкин В.И.** Нарушение свертывающей активности афферентной и эфферентной лимфы подколенного лимфатического узла при ожоговой травме у собак // Патол. Физиол. и эксперим. Терап. — 1984. — №4. — С. 17-21.

41. **Bertozzi C.C., Hess P.R., Kahn M.L.** Platelets: Covert regulators of lymphatic development // Arterioscler. Thrombosis and Vascf. Biol. — 2010. — Vol. 30, №12. — P. 2368-2371.

42. **Blomstrand R., Nilsson J.M., Dahlback O.** Coagulation studies on human thoracic duct Lymph // Scand. J. Clin. Lab Invest. — 1963. — Vol. 56. — P. 248-250.

43. **Carrabolino L., Fuentes J.** Platelets play an essential role in separating the blood and lymphatic vasculatures during embryonic angiogenesis // Circ. Res. — 2010. — №7. — P. 197-201.

44. **Dvorak H.F.** Angiogenesis // J. of Thrombosis et Haemost. — 2005. — №8. — P. 1835-1842.

45. *Falanga A., Marchetti M., Vignoli A.* Pathogenesis of thrombosis in cancer // Thrombosis and cancer. — London and New-York: MN Martin Dunitz, 2004. — P. 11-29.
46. *Hanley C.A., Johnston M.G., Nelson W.* Coagulation of sheep intestinal and preformal lymph // Lymphology. — 1988. — Vol. 21. — P. 110-115.
47. *Hoffman M., Colina C.M., McDonald A.G.* et al. Tissue factor around dermal vessels has bound factor VII in the absence of injury // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5, №7. — P. 1403-1407.
48. *Kuznik B.I., Tsybikov N.N.* Immune Mechanisms Regulating the Hemostasis System // Hematol. Rev. — 1992. — Vol. 3, Part 2. — P. 3-20.
49. *Kuznik B.I., Tsybikov N.N.* Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis // Hematol. Rev. — 1996. — Vol. 7. — Part 2. — P. 43-70.
50. *Le D.T., Borgs P., Toneff T.W.* et al. Hemostatic factors in rabbit limb lymph: relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 1998. — Vol. 274, №3. — P. 769-776.
51. *Levin G.* New Lymphology and endoecology — new medicine. — M., 2011. — 230 p.
52. *Lugassy G., Falanga A., Kakkar A.K., Rickles F.R.* Thrombosis and cancer. — London and New York: Martin Dunitz, 2004. — 230 p.
53. *Mebta D., Malik A.B.* Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // Physiol. Rev. — 2006. — №1. — P. 279-367.
54. *Miller G.J., Howarth D.J., Atfield J.C.* et al. Haemostatic Factors in Human Peripheral Afferent Lymph // Thrombosis and Haemostasis. — 2000. — Vol. 83, №3. — P. 427-432.
55. *Ohtani O., Ohtani Y., Caroti C.J.* et al. Fluid and cellular pathways of rat lymph nodes in relation to lymphatic labyrinths and Aquaporin-1 expression // Arch. Histol. Cytol. — 2003. — Vol. 66, №3. — P. 261-272.
56. *Suzuki-Inoue K., Inoue O., Osaki J.* Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery prospects // J. Thromb. Haemost. — 2011. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 44-55.
57. *Uhrin P., Zaujec J.M., Olcayda D.* et al. Novel function for blood platelets and podoplanin in developmental separation of blood and lymphatic circulation // Blood. — 2010. — №19. — P. 3997-4005.

Поступила 24.01.2012