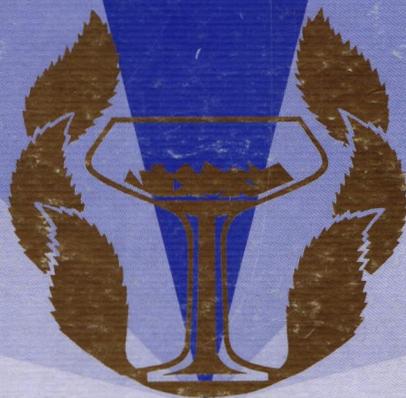


Дифференциальная Тератология

ТОМ 9

2003

4



Дифференциальная Терапия

ТОМ 9 **4**
2003

Международная ассоциация специалистов
по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования
Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга

Главный редактор
Н.А.Беляков
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора:

К.Я.Гуревич
(Санкт-Петербург)

В.А.Михайлович
(Санкт-Петербург)

Почетный президент журнала

Ю.М.Лопухин
(Москва)

Редколлегия журнала:

В.В.Банин (Москва)

А.Н.Бельских (Санкт-Петербург)

Ю.А.Владимиров (Москва)

В.А.Воинов (Санкт-Петербург)

В.И.Горбачёв (Иркутск)

А.Ю.Дубикайтис (Санкт-Петербург)

А.М.Есяян (Санкт-Петербург)

Н.Т.Картель (Киев)

А.Л.Костюченко (Санкт-Петербург)

Г.Ю.Левин (Н.Новгород)

Е.А.Лужников (Москва)

А.Г.Мирошниченко (Санкт-Петербург)

С.В.Михайловский (Киев, Брайтон)

В.А.Остапенко (Минск)

Э.А.Петросян (Краснодар)

В.И.Сергиенко (Москва)

В.В.Стрелко (Киев)

Л.С.Файнблат (Белгород-Днестровский)

А.П.Щербо (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

И.Н.Журавлева

Директор журнала

С.М.Абдурахимов

- КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ
Сообщение 3. Пути снижения затрат на лечение больных с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции
С.М.Абдуррахимов, А.А.Соколов, К.Я.Гуревич, Ю.В.Константинов, В.Р.Шумилкин, Н.А.Беляков
- ДЛИТЕЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ*
Н.Г.Кручинский
- СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕТОКСИКАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ГЕМОСОРБЕНТОВ ПОСЛЕ ИХ МОДИФИКАЦИИ РАЗЛИЧНЫМИ АГЕНТАМИ
Э.А.Петросян, В.И.Зеленов, А.А.Сухнин, И.С.Захарченко
- МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
Н.В.Кабанова
- ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ФАГОЦИТИРУЮЩИМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ
А.У.Хамадьянова
- ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ
А.Р.Гутникова, К.А.Махмудов, Б.А.Саидханов, А.Х.Касымов, И.В.Косникова, С.С.Абидова
- ЭНТЕРОСОРБЕНТ МИКРОЦЕЛ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ДЕРМАТОЗОВ
Л.Н.Химкина, Г.А.Пантелеева, Т.В.Копытова, А.В.Налимова, В.П.Леванова, С.В.Королькова, И.С.Артемяева, Л.В.Исаева
- ВЛИЯНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ФОТОМОДИФИКАЦИИ КРОВИ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
Ю.С.Андожская, И.Н.Кирсанова
- ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОГО И МАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*
А.И.Неймарк, И.И.Снегирев, Б.А.Неймарк
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ
И.Р.Рахматуллина, Н.Г.Валиева
- ГИРУДОТЕРАПИЯ НА РУБЕЖЕ ВЕКОВ
С.С.Попова, Н.В.Кулагина
- ОТСРОЧЕННОЕ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭНТЕРО- И КОЛОНΟΣОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ
Э.Г.Топузов, А.В.Соломенников, И.В.Станчик, М.Э.Топузов, Н.А.Арсениев, Г.А.Шишкина, М.А.Абдулаев
- ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ЭБОЛА
П.П.Калинин, А.Н.Сергеев, О.В.Пьянков, О.Г.Пьянкова, А.Г.Куслий, Л.М.Короткин, С.В.Нетесов, Е.И.Рябчикова
- СОСТОЯНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ И УЛЬТРАСТРУКТУРА АЭРОМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРЫ
Л.М.Заяц
- CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF APPLICATION OF METHODS OF EXTRACORPOREAL HEMOCORRECTION
Report 3. Ways of reducing the cost at treatment of patients with the help of methods of extracorporeal hemocorrection
S.M.Abdurachimov, A.A.Sokolov, K.Ja.Gurevich, Ju.V.Konstantinov, V.R.Shumilkin, N.A.Belyakov
- LONG-TERM ECOLOGICAL AND PROFESSIONAL RADIATING INFLUENCE: MECHANISMS OF FORMATION OF HEMOSTASIOPATHIES
N.G.Kruchinsky
- COMPARATIVE EVALUATION OF DETOXICATION PROPERTIES OF HEMOSORBENTS AFTER THEIR MODIFICATION WITH DIFFERENT AGENTS
E.A.Petrosyan, V.I.Zeleniv, A.A.Sukhnin, I.S.Zakharchenko
- MECHANISM OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION DEVELOPMENT IN EXPECTANT MOTHERS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
N.V.Kabanova
- INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS ON GENERATION OF ACTIVE FORMS OF OXYGEN BY PHAGOCYTING BLOOD CELLS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC RELAPSING SALPINGOOPHORITIS
A.U.Khamadianova
- WAYS OF RECOVERY OF DETOXICATION FUNCTION OF LIVER IN TOXIC HEPATITIS
A.R.Gutnikova, K.A.Makhmudov, B.A.Saidkhanov, A.Kh.Kasymov, I.V.Kosnikova, S.S.Abidova
- ENTEROSORBENT MICROCEL IN COMPLEX TREATMENT OF PREVALENT DERMATOSES
L.N.Himkina, G.A.Panteleeva, T.V.Kopytova, A.V.Nalimova, V.P.Levanova, S.V.Korolkova, I.S.Artemieva, L.V.Isaeva
- INFLUENCE OF OPTICAL RADIATION ON MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH WIDESPREAD ATHEROSCLEROSIS
Yu.S.Andozhskaya, I.N.Kirsanova
- APPLICATION OF LASER AND MAGNETIC RADIATION IN PREVENTING POSTOPERATIVE COMPLICATIONS WHILE CARRYING OUT TRANSURETHRAL RESECTION OF HYPERPLASIA OF THE PROSTATE GLAND
A.I.Neimark, I.I.Snegiryov, B.A.Neimark
- USE OF LASER THERAPY IN COMBINED LASERTHERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL CARCINOMA
I.R.Rakhmatullina, N.G.Valiyeva
- HIRUDOTHERAPY AT THE TURN OF THE CENTURY
S.S.Popova, N.V.Kulagina
- DISTANT IMMUNOCORRECTING EFFECT OF PREOPERATIONAL ENTERO- AND COLONOSORPTION IN PATIENTS WITH THE CANCER OF THE COLON
E.G.Topuzov, A.V.Solomennikov, I.V.Stanchits, M.E.Topuzov, N.A.Arseniyev, G.A.Shishkina, M.A.Abdulayev
- APPROACHES TO DEVELOPMENT OF METHODS OF TREATMENT OF HEMORRHAGIC FEVER EBOLA
P.P.Kalinin, A.N.Sergejev, O.V.Pjankov, O.G.Pjankova, A.G.Kuslij, L.M.Korotkin, S.V.Netesov, Ye.I.Ryabchikova
- THE CONDITION OF THE SURFACTANT SYSTEM AND ULTRASTRUCTURE OF THE AEROHEMATIC BARRIERS OF THE LUNGS IN INDUSTRIALLY POLLUTED ATMOSPHERE
L.M.Zayats

УДК 612.482

**ДЛИТЕЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ:
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ***Н.Г.Кручинский***Государственное учреждение здравоохранения «НИИ экологической и профессиональной патологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь», г. Могилев****LONG-TERM ECOLOGICAL AND PROFESSIONAL RADIATING INFLUENCE:
MECHANISMS OF FORMATION OF HEMOSTASIOPATHIES***N.G.Kruchinsky***State Public Health Institution «Scientific Research Institute of ecological and professional pathology of the Ministry of Public Health of Belarus Republic», Mogilyov**

© Н.Г.Кручинский, 2003 г.

Исследованы механизмы нарушения состояния системы гемостаза и регуляции межклеточных взаимодействий у 426 пациентов с ишемической болезнью сердца и мозга, пострадавших в результате катастрофы на ЧАЭС. Представлены результаты исследования исходного уровня содержания цитокинов, растворимых молекул клеточной адгезии и изменения их концентрации в ответ на процессы свертывания крови и стандартизированные высокие напряжения сдвига. Установлено, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки в условиях низкоуровневого радиационного воздействия характеризуется развитием приобретенной гемостазиопатии и повышением содержания всех молекул клеточной адгезии и провоспалительных цитокинов. Обнаружено выраженное увеличение концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина, веществ со средней молекулярной массой и всех исследуемых цитокинов с разнонаправленным изменением концентрации молекул клеточной адгезии в ответ на оба воздействия. Предполагаемая патофизиологическая роль свободных молекул клеточной адгезии заключается в снижении степени секреции цитокинов в обоих тестах. Предлагаемый междисциплинарный подход является адекватным для углубления представлений о молекулярных и клеточных механизмах атерогенеза и требует дальнейшего развития.

Mechanisms of disturbances of the condition of the system of hemostasis and regulation of intercellular interactions in 426 patients with ischemic disease of the heart and the brain who suffered from Chernobyl catastrophe have been studied. The results of the research of the initial level of the content of cytokines, soluble molecules of cellular adhesion and changes of their concentration in response to processes of blood clotting and standardized high pressure of the shift are presented. It has been established, that the atherosclerotic lesion of the vascular wall in low-level ionizing radiation is characterized by the development of acquired hemostasiopathy and increase of the level of the content of all the molecules of cellular adhesion and anti-inflammatory cytokines. A marked increase of the concentration of soluble complexes of fibrin monomers, substances with average molecular weight and all studied cytokines with the change of concentration of molecules of cellular adhesion in response to both influences has been revealed. Prospective pathophysiological role of free molecules of cellular adhesion consists in decrease of the level of secretion of cytokines in both tests. The suggested interdisciplinary approach is adequate for better understanding of molecular and cellular mechanisms of atherogenesis and needs further development.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время мировые глобальные проблемы оказывают непосредственное влияние на здравоохранение. В этой ситуации особое значение имеет экологическая нестабильность в мировом масштабе, что приводит

к пониманию необходимости развития экологического мышления как у врача-ученого, так и у врача-практика [1, 2].

Так, в течение длительного периода времени после Второй мировой войны мы воспринимали радиоактивное загрязнение окружающей среды как нечто неизбежно

сопутствующее атомной промышленности, атомным электростанциям, ядерным испытаниям вооружений, и только катастрофа на Чернобыльской АЭС вызвала в массах осознание той экологической (преимущественно антропогенной) угрозы, в которой человек вынужден жить [2–7]. В сущности, актуализация в постчернобыльский период проблем самых распространенных «болезней цивилизации» (сердечно-сосудистых и цереброваскулярных) [8–16], стремление как можно лучше понять особенности течения и лечения этих заболеваний способствовали тому, что исследователи и врачи-практики предпринимают попытки их решения.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что атеросклеротические изменения сосудистой стенки, патогномичные для большинства форм ишемической болезни сердца (ИБС) и мозга (ИБМ), имеют многофакторную природу [17–23], что в настоящее время и определяет многообразие научных подходов к решению этой проблемы.

Принципиальные особенности длительного биологического воздействия ионизирующей радиации с малыми мощностями доз в условиях разнообразия физических источников внешнего и внутреннего облучения организма начали изучаться лишь после аварии на ЧАЭС, и к настоящему времени (спустя 17 лет) остаются еще во многом неясными [3, 6, 10–12, 15, 24–29]. В литературе представлено лишь небольшое количество весьма неоднородных данных о нарушении механизмов регуляции гемостазиологического баланса именно при длительном (хроническом) низкоуровневом радиационном воздействии, которые касаются в основном участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС [1, 19, 21, 30–34]. Тем не менее, эпидемиологические наблюдения за состоянием здоровья населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, выявили увеличение не только частоты возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, но и смертности от этой патологии [8–10, 16, 26].

Таким образом, становится очевидным, что с учетом роли состояния системы гемостаза в развитии окклюзионно-тромботических осложнений ИБС и ИБМ необходимость внесения ясности в этот вопрос не подлежит сомнению.

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явился анализ клеточно-гуморальной регуляции системы гемостаза и механизмов формирования гемостазиопатий у различных категорий населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, на примере различных вариантов клинического течения ИБС и ИБМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом настоящего исследования явились 426 пациентов с различными клиническими формами ИБС и ИБМ. 1-ю группу (контроль) составили 144 пациента с аналогичными клиническими формами ИБС и ИБМ (77 и 67 человек соответственно), проживающие на радиоэкологически благоприятных территориях. Во 2-ю группу вошли 77 участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (статья 18 «Закона о социальной защите населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС»). 3-ю группу сформировали 155 пациентов (101 больной с ИБС и 54 больных с ИБМ), подвергшихся и подвергающихся постоянному воздействию малых доз ионизирующей радиации вследствие проживания в районах, контаминированных радионуклидами после аварии на ЧАЭС.

Для сравнительного анализа возможного неблагоприятного эффекта низкоуровневого радиационного воздействия был обследован 51 пациент (24 больных с ИБС и 27 больных с ИБМ), составивший 4-ю группу наблюдения («профессионалы») — медицинские работники, работающие в постоянном контакте с источниками ионизирующего излучения (врачи-рентгенологи, рентгенлаборанты и младший медицинский персонал рентгенологических отделений и кабинетов) и проходящие ежегодный профосмотр в диспансерно-поликлиническом отделении клиники нашего института.

Диагноз верифицирован на основании общепризнанных клинических, неврологических, инструментальных методов (электрокардиография, эхокардиоскопия с доплеровским исследованием, ультразвуковая доплерография магистральных артерий, импедансная плетизмография, реоэнцефалография) и лабораторных тестов (характеристика липидного и углеводного обмена, маркеры повреждения миокарда, острофазовые реактанты при необходимости), описанных в фундаментальных статьях и руководствах [18–22, 32–39].

Помимо исследования липидного состава сыворотки крови, по показаниям при прогрессирующей стенокардии и подозрении на инфаркт миокарда исследована активность ферментов-маркеров повреждения миокарда: креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы. При необходимости дифференциальной диагностики с воспалительными поражениями миокарда определяли содержание острофазовых реактантов (серулоплазмينا, серомукоида, гаптоглобина, С-реактивного протеина, сиаловых кис-

лот) и некоторые ревматологические показатели (титр АСЛ-О, РФ) [37, 39]. Из инструментальных методов подтверждения диагноза использовали электрокардиографическое исследование по 12 отведениям (по показаниям ЭКГ-исследование расширялось использованием отведений по Небу и т. д.).

При отсутствии противопоказаний проводилось велоэргометрическое исследование. Состояние центральной и церебральной гемодинамики оценивалось с помощью импедансной плетизмографии и реоэнцефалографии (реограф Р4-02), с использованием приборов, совместимых с персональным компьютером для обработки данных с помощью программы «Корона» [35]. При трудностях дифференциальной диагностики характера поражения аорты и сердечных клапанов проводились эхокардиоскопия и доплерэхокардиоскопия. Атеросклеротическое поражение магистральных артерий, существенно утяжеляющее течение ИБС, диагностировалось с помощью ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головного мозга, верхних и нижних конечностей. Проведенное комплексное исследование позволило максимально объективизировать особенности клинической картины течения заболевания и избежать ряда диагностических ошибок, связанных с некоронарогенной патологией [35, 38].

Среди обследованных пациентов с ИБС 3-й и 4-й групп преобладали мужчины (69% в 3-й группе и 62% в 4-й группе соответственно). Среди пациентов с ИБМ 77% составили ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, причем 55% и 58% (контрольная группа) из них составили мужчины ($p > 0,05$). Возраст пациентов составил 35–78 лет в группе больных с ИБС, подвергшихся низкодозовому воздействию, и 45–72 года в контрольной группе. Средний возраст обследованных также существенно не различался и составил $55,04 \pm 4,25$ года для пациентов с дозой нагрузкой и $59,17 \pm 5,06$ года для пациентов контрольной группы при одинаковом характере распределения ($p > 0,05$).

У пациентов с ИБМ также отмечена репрезентативность по возрасту: $47,60 \pm 2,3$ года у ликвидаторов (2-я группа), $47,20 \pm 3,5$ года у постоянно проживающих (3-я группа) и $48,80 \pm 2,9$ года у пациентов контрольной (1-й) группы ($p > 0,05$). В 4-й группе обследованных возраст при приеме на работу, связанную с источниками ионизирующей радиации, составил 35–40 лет (65 человек), 12 человек начали работать в условиях воздействия ионизирующей радиации в возрасте старше 45 лет, что оказалось для нас несколько неожиданным. Средний стаж работы во вредных условиях труда у этой группы пациентов равнялся $11,5 \pm 3,45$ года. Средний возраст на момент

обследования составил $45,70 \pm 5,3$ года. Следует обратить внимание на тот факт, что 67% пациентов исследуемых групп и 59% пациентов контрольной группы составляют люди трудоспособного возраста, что еще раз подчеркивает социальную значимость проблемы.

Состояние системы гемостаза оценивалось по данным развернутой гемостазиограммы, описывающей состояние сосудисто-тромбоцитарного звена, всех фаз коагуляционного каскада, посткоагуляционной фазы, антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови. Подобный комплексный подход связан с необходимостью не только оценки всех звеньев этой поликомпонентной системы, но и получения интегральной информации о состоянии про- и антитромботического потенциалов для оценки патофизиологических механизмов, вызвавших эти изменения, и для своевременной клинико-лабораторной диагностики и разработки адекватных методов коррекции [23, 32, 35, 40–43]. Исследовались следующие параметры развернутой гемостазиограммы.

1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: количество тромбоцитов методом фазово-контрастной микроскопии; адгезия тромбоцитов к стеклу по С.И.Чекалиной (1980); агрегация тромбоцитов с высокой концентрацией индуктора (АДФ 2×10^{-5} моль) как тест визуальной экспресс-оценки изменения их функционального состояния по Ч.С.Гусейнову и соавт. (1971); функциональное состояние тромбоцитов с помощью фотометрического метода регистрации их агрегационных свойств по данным серии агрегатограмм [32, 37] на агрегометре AP-2110 (ЗАО «Солар», Минск), записанных с различными концентрациями (АДФ в конечной концентрации 1 мкмоль в норме вызывает обратимую агрегацию тромбоцитов — за первой волной агрегации следует полная дезагрегация; АДФ в конечной концентрации 2,5 мкмоль в норме образует двухфазную агрегационную кривую, и с помощью этой концентрации индуктора агрегации могут изучаться молекулярные механизмы необратимой агрегации кровяных пластинок, например экспрессия гликопротеина IIb/IIIa, относящегося к семейству интегринов клеточных адгезивных молекул) [34, 44]; адреналин в концентрации 2,5 мкмоль обычно вызывает двухфазную агрегацию; ристоцетин в концентрации 1 мг/дл, которая в первой фазе характеризует адгезию тромбоцитов к активированному фактору Виллебранда плазмы крови за счет экспрессии гликопротеина Ib/IX, также относящегося к семейству интегринов, а во второй — секрецию, т. е. высвобождение широкого спектра содержимого (гранул тромбоцитов) индукторами (реагенты «Reanal», Венгрия).

При низких концентрациях индуктора (АДФ $0,5 \times 10^{-5}$ моль) в группе здоровых доноров появлялась волна дезагрегации. По данным агрегационной кривой определялись следующие функциональные параметры кровяных пластинок: время агрегации, степень агрегации и скорость первой волны (за 30 с) агрегации.

2. **Состояние коагуляционного гемостаза** исследовалось с помощью следующей серии тестов: **1-я фаза свертывания крови** — активированное частичное тромбопластиновое (АЧТВ) и кефалиновое (КВ) время (реагенты «Thrombosil», фирма «Ortho Diagnostic», США и PTT Automate, фирма «Stago», Франция); **2-я фаза свертывания крови** — протромбиновый индекс (ПТИ) (реагент «Orthobrain», фирма «Ortho Diagnostic», США); **3-я фаза свертывания крови** — определение концентрации фибриногена (реагент «Fibrinomat», фирма «Ortho Diagnostic», США); тромбиновое время (ТВ); концентрация патологических антикоагулянтов — растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) полуколичественным седиментационным методом в капилляре (по Е.П.Иванову и соавт., 1980), модифицирующим β -нафтоловый (по Н. Commine, A. Lyons, 1948), этаноловый (по Н. Godal и соавт., 1971) и протамин-сульфатный (по Z. Latallo, 1971) тесты; **посткоагуляционная фаза свертывания крови** — ретракция кровяного сгустка; **антикоагулянтный потенциал** — по определению активности естественного прогрессивного антикоагулянта АТ-III (по Е.П.Иванову, Л.П.Бизюку, 1984); **фибринолитический потенциал** — по тесту спонтанного (по Е.П.Иванову, 1977, 1982), хагеманзависимого (по А.Г.Архипову, Е.Г.Еремину, 1985) и зуглобулинзависимого (по Kowalsky и соавт., 1959) фибринолиза. Для изучения возможных механизмов активации коагуляционного каскада проведено дополнительное исследование активности его отдельных факторов — II, V, VIII и X — с помощью одностадийного теста парциального тромбопластинового времени (реагенты фирмы «Stago», Франция).

Для исследования степени выраженности эндогенной интоксикации, ишемии, тканевого повреждения, активации системы ограниченного протеолиза и оценки их влияния на состояние системы гемостаза у обследованных пациентов исследовали содержание в плазме крови веществ со средней молекулярной массой («средних молекул») кислотно-основным методом с последующим спектрофотометрическим анализом [45–47].

Для сопоставления результатов, полученных при изучении состояния системы гемостаза в исследуемых и контрольной группах пациентов, нами проведено обследование 36 практически здоровых доноров аналогичного пола и возраста без признаков атеросклеротического

поражения сосудов, ИБС и ИБМ, не принимавших никаких лекарственных препаратов на момент обследования, которые составили группу гемостазиологического контроля (ГГК).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Колмогорова — Смирнова и Уилкинсона — Манна — Уитни) статистики, а также корреляционного анализа параметров гемостазиологического и иммуноферментного исследований.

Все статистические параметры получены при использовании пакета «STATISTICA 5,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние системы гемостаза в исследуемых группах пациентов с ИБС и ИБМ представлено в табл. 1 и 2. Как видно из представленных таблиц, статистически значимых различий по количеству тромбоцитов между пациентами 1-й и 2-й группы не обнаружено, тогда как 4-я группа характеризуется достоверно более высоким значением этого показателя.

1-я фаза коагуляционного каскада характеризуется достоверным укорочением АЧТВ в обеих основных (2-й и 3-й) группах, как по сравнению с контрольной группой, так и с ГГК. Состояние этой фазы процесса гемостаза в 1-й группе соответствует выраженности состояния гиперкоагуляции, обнаруженного также и в 3-й группе пациентов. Привлекает внимание тот факт, что пациенты 2-й группы наблюдения занимают «промежуточное» положение между пациентами 3-й и контрольной группы по этому параметру: во 2-й группе АЧТВ достоверно короче по сравнению с контролем, а в 3-й группе оно также достоверно увеличено по сравнению как со 2-й, так и с 1-й группой. При этом 1-я (контрольная) группа по степени выраженности гиперкоагуляции соответствует 3-й группе.

Во 2-й фазе коагуляционного каскада значения ПТИ не выходят за пределы нормальных колебаний, однако в 1-й и 3-й группах они достоверно выше, чем в ГГК.

3-я фаза процесса свертывания крови характеризуется следующими изменениями: более высокая концентрация фибриногена отмечается у пациентов с ИБС (наибольшие в 1-й и 3-й группах), и она достоверно выше, чем в ГГК и 4-й группе. В контрольной группе пациентов, у пациентов с ИБС и у пациентов с ИБМ отмечаются промежуточные значения. Во всех группах пациентов и у группы «профессионалов» достоверно повышено содержание в плазме крови РКМФ (по β -нафтоловому и протамин-сульфатному тестам) по сравнению с ГГК. Это является признаком присутствия в кровотоке активного тромбина и развития тромби-

Таблица 1

Исходное состояние системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся воздействию малых доз радиации (X±Sx)

Показатели	Группа гемостазиологического контроля (n=36)	1-я группа (n=77)	3-я группа (n=101)	4-я группа (n=24)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	216,13±16,94	214,62±9,12	198,27±7,02	236,82±9,56***
Адгезия, %	30,00±3,00	35,59±1,51	39,5±1,92	37,02±1,53
Агрегация, %	17,00±1,12	13,32±0,53*	14,43±0,52*	12,03±0,28* ***
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	45,00±1,25	45,29±1,61	46,40±1,33	36,83±0,93* ***
Кефалиновое время, с	50,34±3,51	48,68±2,21	48,04±2,32	47,02±1,55
Протромбиновый индекс, усл. ед.	0,95±0,01	0,92±0,02	1,08±0,090	0,93±0,10
Фибриноген, г/л	2,06±0,24	3,88±0,12*	3,96±0,08*	3,66±0,09* ***
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мл/л:				
β-нафтол	63,61±0,56	95,27±2,02*	103,2±3,45* **	78,28±3,50* ** ***
этанол	2,06±0,24	8,09±0,89*	11,87±1,82*	4,46±2,29***
протамина	12,44±0,61	20,05± 1,16*	24,70±0,97* **	15,50±0,85* ** ***
Тромбиновое время, с	15,00±0,75	12,49±0,38*	11,88±0,61*	19,97±3,22* ** ***
Антитромбин-III, %	86,00±8,00	60,00±3,76*	65,85±6,78*	62,33±2,97*
СФ, %	15,00±1,12	17,70±0,88	17,82±2,02	16,77±1,11
РКС, %	60,25±1,02	73,86±1,05	75,76±1,27	66,77±1,12** ***
ЭЗФ, мин	189,0±13,00	214,15±14,36	197,38±12,54	202,79±8,79
Фибриназа, с	54,32±6,25	66,03±4,26	62,19±3,33	56,30±8,52
Показатель гематокрита, л/л	0,38±0,01	0,45±0,11	0,45±0,08	0,43±0,09
«Средние молекулы», г/л	0,55±0,03	1,02±0,09*	1,47±0,21*	0,65±0,02* ** ***

* — p<0,05 по сравнению с ГГК; ** — p<0,05 по сравнению с 1-й группой; *** — p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

Таблица 2

Исходное состояние системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью мозга, подвергшихся воздействию малых доз радиации (X±Sx)

Показатели	Группа гемостазиологического контроля (n=36)	1-я группа (n=67)	2-я группа (n=77)	3-я группа (n=54)	4-я группа (n=27)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	216,13±16,94	192,26±9,24	193,83±8,89	193,25±0,09 #	236,82±9,56** ***
Адгезия, %	30,00±3,00	26,87±1,25	26,17±1,18	25,84±1,54 #	37,02±1,53* ** ***
Агрегация, с	17,00±1,12	10,34±0,32*	10,98±0,34*	9,01±0,26* **	12,03±0,28* ** #
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	45,00±1,25	47,08±1,30	41,60±1,56	35,71±0,52* ***	36,83±0,93* ***
Протромбиновый индекс, усл. ед.	0,95±0,01	0,90±0,02*	0,92±0,009* **	0,94±0,008	0,93±0,10
Фибриноген, г/л	2,06±0,24	2,93±0,13*	2,99±0,009*	2,68±0,16 * #	3,66±0,09* ** ***
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мл/л:					
β-нафтол	63,61±0,56	97,44±7,36*	96,62±5,20*	63,6±2,94* ** ***	78,28±24,97* ** *** #
этанол	2,06±0,24	8,19±1,39*	7,31±1,15*	6,10±1,32*	4,46±2,29
протамина	12,44±0,61	15,45±0,58	22,36±1,24	20,00±1,00	15,50±0,85* ** *** #
Тромбиновое время, с	15,00±0,75	12,66±0,64*	11,29±0,35*	13,00±0,88*	19,97±3,22* ** ***
Антитромбин-III, %	86,00±8,00	32,36±0,76*	32,37±0,98*	48,67±1,15* ** *** #	62,33±2,97* ** ***
Фибриназа, с	54,32±6,25	68,64±4,75	69,29±4,14*	68,95±4,63	56,30±8,52
Показатель гематокрита, л/л	0,38±0,01	0,42±0,06	0,44±0,07	0,45±0,06	0,43±0,09
«Средние молекулы», г/л	0,55±0,03	0,61±0,02	0,65±0,02*	0,63±0,03	0,65±0,02*

* — p<0,05 по сравнению с группой гемостазиологического контроля; ** — p<0,05 по сравнению с контрольной (1-й) группой; *** — p<0,05 по сравнению со 2-й группой; # — p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

немии. Однако по результатам этанолового и нафтолового тестов концентрация РКМФ в 1-й и 3-й группах достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах, тогда как по результатам протаминсульфатного теста во 2-й группе его содержание достоверно выше, чем в 1-й.

У пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп наблюдения как при ИБС, так и при ИБМ показатель ТВ достоверно меньше, чем в ГК, что согласуется с концентрацией РКМФ. Самые высокие значения этого показателя отмечены в 1-й (контрольной) группе обследованных.

Как следует из табл. 2, группа «профессионалов» характеризуется достоверно более высоким значением ТВ по сравнению со всеми остальными группами, кроме ГК.

Выявленные сдвиги в состоянии системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и тромбинемии у пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших от ядерной аварии, согласуются и с угнетением антикоагулянтного (снижение активности АТ-III) потенциала, причем у пациентов с ИБМ это снижение статистически более значимо.

Аналогичная картина отмечалась и в изменении средних значений активности фибриназы у пациентов с ИБМ (2-я группа имеет статистически значимо более высокие значения этого показателя, чем ГК). Напротив, в 4-й группе активность фибриназы не отличается от таковой у здоровых доноров.

При исследовании фибринолитического потенциала и посткоагуляционной фазы свертывания крови у пациентов с ИБС выявлена тенденция к торможению фибринолитической активности как в контрольной группе (наименьшая выраженность), так и у постоянно проживающих на пострадавших территориях (наибольшая выраженность) и «профессионалов» (промежуточное значение).

Интересно отметить, что концентрация «средних молекул» во всех группах пациентов достоверно выше, чем в ГК, что свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации, причем этот процесс более значительно выражен у пациентов с ИБС.

Во всех группах обследованных показатель гематокрита статистически значимо превышал таковой в 1-й группе пациентов и в ГК, что косвенно может расцениваться как дополнительный признак ухудшения состояния микроциркуляции.

Следовательно, состояние системы гемостаза у людей, профессионально подвергающихся низкоуровневому радиационному воздействию, по сравнению с различными категориями населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС и имеющего клинические проявления ИБС и ИБМ, в целом характеризуется развитием гиперкоагуляционного со-

стояния. Выявленные изменения в состоянии системы гемостаза могут быть расценены как микроциркуляторно-ишемический вариант диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови I–II стадии.

Приведенные выше результаты исследования состояния системы гемостаза у пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, и у медицинских работников, профессионально контактирующих с источниками ионизирующей радиации, позволяют выделить его некоторые особенности:

1) гиперкоагуляционное состояние в I-й фазе свертывания крови более выражено в группе пациентов, постоянно проживающих на загрязненных территориях;

2) значение ПТИ достоверно выше по сравнению с контролем в группе «профессионалов» (4-й группе) и соответствует таковому во всех остальных группах обследованных пациентов;

3) по уровню концентрации фибриногена и РКМФ также наблюдается определенное соответствие во всех группах обследованных пациентов;

4) у людей, подвергающихся профессиональному воздействию малых доз радиации, не наблюдается уменьшения ТВ и активности фибриназы, в отличие от населения, пострадавшего от ядерной аварии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выявленная активация системы гемостаза в обследованных группах может расцениваться как один из проатерогенных факторов, способных оказывать существенное негативное влияние как на механизмы запуска коагуляционного каскада, так и на окклюзионно-тромботические осложнения основных локализаций атеросклероза (ИБС и ИБМ).

Для более полного представления выявленных особенностей состояния системы гемостаза у пациентов, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, была изучена активность некоторых факторов свертывания крови (табл. 3), играющих наиболее значительную роль в процессах свертывания крови и тромбообразования [23, 32, 41].

Как видно из табл. 3, пациенты 3-й группы (постоянно проживающие на пострадавших территориях), по сравнению с контрольной группой пациентов и группой ликвидаторов, отличаются достоверным увеличением парциального тромбопластинового времени с люпус-антикоагулянтом, не выходящим за пределы значений, указывающих на его наличие (более 30 с) в кровотоке.

Описанное выше состояние гиперкоагуляции в обеих группах пациентов, пострадавших от ядерной аварии, по I-й фазе свертывания крови подтверждается и результатами исследования активности VIII фактора (только внут-

Таблица 3

Активность факторов коагуляционного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью мозга, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации ($X \pm S_x$)

Факторы	Группа гемостазиологического контроля (n=36)	1-я группа (n=67)	2-я группа (n=77)	3-я группа (n=54)
Люпус-антикоагулянт (РТТ-LA), с	37,50±0,75	25,20±0,79*	26,80±0,76*	28,75±0,55***
Активность II фактора, с	7,13±2,41	37,11±7,51*	14,91±0,30**	13,50±0,13***
Активность V фактора, с	59,03±2,61	28,27±7,68*	19,27±0,69**	15,83±0,33***
Активность VIII фактора, с	2625,00± 8,77	114,0±7,54*	96,70±4,30**	84,33±4,82**
Активность X фактора, с	16,50±4,44	34,00±5,45*	22,40±2,07**	16,00±0,15***

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой гемостазиологического контроля; ** — $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой; *** — $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группами.

ренный путь протромбинаобразования). Согласно тесту АЧТВ, наиболее выраженные изменения обнаружены в 3-й группе, что подтверждается наиболее высокой активностью этого фактора и указывает на более выраженную тяжесть состояния гиперкоагуляции.

Аналогичные изменения характеризуют и 2-ю фазу свертывания крови (внешний путь протромбинаобразования). В группах ликвидаторов и постоянно проживающих на загрязненных территориях пациентов с ИБМ обнаружено повышение активности V фактора свертывания крови по сравнению с 1-й группой. Более того, активность этого фактора в 3-й группе достоверно превышает таковую в 1-й и 2-й группах обследованных пациентов. В то же время активность протромбина (II фактора) как во 2-й, так и в 3-й группах в одинаковой степени статистически значимо выше, чем в контрольной группе пациентов.

Повышение активности протромбина хорошо согласуется с результатами изучения уровней содержания РКМФ, отражающих выраженность тромбинемии. Остаются не совсем ясными причины более низкой концентрации РКМФ по результатам β -нафтолового теста в группе пациентов, постоянно проживающих на загрязненных территориях, по сравнению с группой ликвидаторов последствий аварии на ядерной станции.

Активность X фактора статистически значимо повышена в обеих группах пациентов с ИБМ, по сравнению с контрольной группой пациентов. Как и в отношении V фактора, это повышение также является достоверным в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами наблюдения.

Следует обратить внимание на следующие особенности состояния основных факторов коагуляционного каскада. Если VIII фактор характеризует только внешний путь протромбинаобразования, то II, V и X факторы занимают несколько иное положение, поскольку,

начиная с X фактора, они являются общими для внешнего и внутреннего путей.

Исследование основных факторов свертывания крови подтвердило изменение гемостазиологической картины у пациентов с ИБМ, относящихся к различным категориям населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС. Детальный анализ причин гиперкоагуляционного состояния в условиях низкоуровневого радиационного воздействия показал повышение активности факторов, которые определяют как внешний, так и внутренний пути протромбинаобразования. Наибольшая активность отдельных факторов коагуляционного состояния обнаружена в 3-й группе, что указывает на развитие у этих пациентов более выраженного гиперкоагуляционного состояния.

Более полное представление о механизмах формирования патологии системы гемостаза при неблагоприятных воздействиях малых доз радиации невозможно без изучения состояния ее сосудисто-тромбоцитарного звена как одного из наиболее чувствительных к этому воздействию [6, 7, 30]. Это и послужило поводом для более углубленной оценки адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (Тц) у этих же групп пациентов с ИБС (табл. 4) и ИБМ (табл. 5).

Как следует из табл. 4, у пациентов с ИБС отмечается достоверное усиление агрегационной активности кровяных пластинок по всем параметрам агрегатограммы в обеих группах по сравнению с ГГК. Однако этот процесс статистически значимо более выражен у пациентов, пострадавших от ядерной аварии, что подтверждается достоверными различиями показателей по сравнению с контрольной группой.

Как видно из табл. 5, состояние агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов у пациентов с ИБМ, постоянно проживающих на пострадавших территориях (3-я группа), достоверно отличается от такового в остальных группах по всем показателям.

Таблица 4

Показатели агрегатограммы при АДФ-индуцированной (2,5 мкм) агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в условиях длительного воздействия малых доз ионизирующей радиации ($X \pm S_x$)

Показатели	Группа гемостазиологического контроля (n=36)	1-я группа (n=25)	3-я группа (n=45)
Степень агрегации, %	30,67±4,90	64,35±2,32*	70,75±4,33***
Время агрегации, с	174,20±14,19	358,80±0,07*	331,20±0,06***
Скорость агрегации, % / мин	40,00±1,00	9,12±0,62*	12,55±1,12***
Максимальная скорость агрегации, %/мин	195,33±5,55	470,11±53,52*	225,87±49,0

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой гемостазиологического контроля; ** — $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Таблица 5

Исходное состояние функциональной активности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью мозга, пострадавших от аварии на ЧАЭС ($X \pm S_x$)

Показатели	Группа гемостазиологического контроля (n=36)	1-я группа (n=67)	2-я группа (n=77)	3-я группа (n=54)
АДФ, 1 мкм				
Степень агрегации, %	21,92±1,41	19,47±4,21	39,68±2,59**	63,80±3,20***
Время агрегации, с	126,71±4,24	144,12±26,86	218,36±19,70**	161,78±23,51*
Скорость агрегации, %/мин	27,76±2,26	25,75±4,34	15,79±1,67**	17,53±2,52*
АДФ, 2,5 мкм				
Степень агрегации, %	30,67±4,90	52,05±8,69*	74,40±7,32*	89,94±14,47*
Время агрегации, с	174,20±14,19	224,96 ± 39,54	211,72±21,80	219,65±23,02
Скорость агрегации, %/мин	40,00±1,00	32,88 ± 5,87	28,87±3,97*	40,04±2,80***
Адреналин, 2,5 мкм				
Степень агрегации, %	61,55±5,87	82,33±9,66*	116,07±7,10***	131,50±9,47***
Время агрегации, с	180,33±8,60	369,50±32,92*	460,36±10,65***	341,36±23,38***
Скорость агрегации, %/мин	24,02±1,90	19,18±2,38*	19,85±2,36***	27,26±1,88***
Ристоцетин, 1 мг/дл				
Степень адгезии, %	40,88±4,52	76,99±10,49*	59,86±5,53*	85,42±8,04***
Время адгезии, с	177,18±5,03	341,25±34,12*	379,54±17,79*	286,20±12,76***
Скорость адгезии, %/мин	19,44±2,71	22,47±5,23*	15,95±1,60*	38,87±3,19***

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой гемостазиологического контроля; ** — $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению с 1-й группой; *** — $p < 0,05$ достоверные различия между 2-й и 3-й группами.

Также в обеих основных (2-й и 3-й) группах пациентов с ИБМ статистически значимо, по сравнению с контрольной группой, повышена степень АДФ-агрегации в конечной концентрации индуктора 1,0 мкм при тенденции к ее ускорению. В то же время 3-я группа характеризуется резкой статистически значимой активацией АДФ-зависимой агрегации, связанной с очень высокой чувствительностью к этому индуктору (критерий — соответствие степени агрегации при большей концентрации АДФ).

При увеличении концентрации этого индуктора различие между 2-й и 3-й группами нивелируется, однако во 2-й группе пациентов по сравнению с контрольной отмечается увеличение степени и скорости агрегации. Это указывает на развитие гиперагрегационной тромбоцитопатии, характерной для сис-

темного атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В то же время наибольшая агрегационная активность тромбоцитов зарегистрирована в 3-й группе.

Весьма любопытны изменения функциональной активности тромбоцитов, выявленные при оценке результатов адреналин-индуцированной агрегации. В обеих группах пациентов с ИБМ, пострадавших от ядерной аварии, выявлено увеличение степени агрегации по сравнению с контрольной группой. Однако во 2-й основной группе этот процесс оказался достоверно ускоренным. Снижение времени агрегации при ее ускорении отличает быструю и мощную фазу секреции. В то же время во 2-й группе пациентов увеличение степени агрегации по сравнению с контрольной группой пациентов сопровождается статистически значимой тен-

денцией к замедлению агрегации. В 1-й группе также обнаружено статистически значимое увеличение степени агрегации, но степень выраженности активации тромбоцитов при применении этого индуктора оказалась достоверно меньшей, чем в группах с неблагоприятным экологическим прессингом.

Уточнить особенности изменения механизмов адгезивной функции тромбоцитов удалось при использовании ристоцетининдуцированной агрегации. Наименьшие изменения адгезии выявлены во 2-й группе («ликвидаторов»), наибольшие — в группе «профессионалов». Показатели обеих групп достоверно различаются только между собой и не отличаются от показателей контрольной группы, так как параметры адгезии тромбоцитов в ней имели промежуточное значение.

Наиболее выраженный (статистически значимый) характер активация адгезии тромбоцитов имела в 3-й группе пациентов. Это связано с достоверными изменениями ее скорости и времени (более мощная и продолжительная фаза секреции) и скоростью первичной волны ристоцетинзависимой агрегации.

Итак, исследование функциональной активности тромбоцитов позволило прийти к выводу о развитии при профессиональном воздействии ионизирующей радиации наиболее выраженной тромбоцитарной гиперфункции в ответ на АДФ-зависимую и ристоцетинзависимую индукцию, которая превосходит по степени экологическое (пострадавшие от ядерной аварии) влияние.

Приведенные результаты позволяют выделить некоторые особенности функционального состояния тромбоцитов в обследованных группах пациентов с ИБС и ИБМ:

1) повышение чувствительности кровяных пластинок к низким концентрациям индукторов;

2) увеличение степени агрегации и ее ускорение, приводящие к сокращению времени агрегации и секреции;

3) изменения, аналогичные описанным выше, приводящие к нарушению и адгезивной функции тромбоцитов, наблюдаются и при использовании ристоцетинзависимой агрегации.

Представленные в табл. 4 и 5 данные позволяют провести анализ и прийти к определенным заключениям: во-первых, в группе пациентов-ликвидаторов развитие состояния гиперагрегации (увеличение степени агрегации) сопровождается увеличением времени и уменьшением скорости агрегации, что графически выражается в изменении на агрегатограмме угла наклона и представляется (несмотря на высокую степень агрегации) «растянутым» по времени; во-вторых, в этой группе наименее выражены и изменения ад-

гезии кровяных пластинок, что можно расценивать как реакцию компенсации и, в-третьих, по степени выраженности изменений функционального состояния тромбоцитов эта группа занимает промежуточное положение среди всех обследованных групп.

Как известно, процессы свертывания крови и фибринолиза являются мощным активационным сигналом не только для тромбоцитов, но и для гранулоцитов крови [17, 32, 39, 40–42]. В результате процесса свертывания, лежащего в основе тромбообразования, клетки крови подвергаются мощному биохимическому (протеолитическому) и механическому воздействию [23, 32, 41, 45–47]. Выявленные нами нарушения состояния в системе гемостаза у пациентов с ИБС и ИБМ, подвергшихся воздействию малых доз радиации, и необходимость изучения механизмов их развития послужили основанием для исследования дистантных механизмов регуляции межклеточных взаимодействий, которые могут рассматриваться как одни из важнейших при воздействии ионизирующей радиации [1, 5, 6, 24]. Для этого проводился анализ исходного уровня содержания цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и эндотелин-1) и циркулирующих (свободных) форм молекул клеточной (P- и E-селектины, ICAM-1 и VCAM-1) адгезии тромбоцитарного, мононуклеарного и эндотелиального происхождения [34, 39, 44, 48, 49] в плазме крови иммуноферментным (ELISA) методом (для определения цитокинов — наборы фирмы «Immunotech», Франция; для молекул клеточной адгезии — наборы фирмы «R&D», Англия) с помощью автоматического анализатора «Biomeck-1000» («Beckman», США).

Результаты изучения содержания цитокинов и молекул клеточной адгезии представлены в табл. 6. Как видно из этой таблицы, исходное содержание цитокинов в плазме крови пациентов характеризуется повышенной концентрацией основных провоспалительных (ИЛ-1, преимущественно за счет ИЛ-1 β и ИЛ-6) цитокинов при отсутствии у них острых воспалительных процессов и обострения хронических процессов по сравнению с диапазоном нормальных значений. Однако наибольший интерес представляет то обстоятельство, что в группе пациентов, пострадавших от ядерной аварии, уровень исследуемых показателей статистически значимо намного выше, чем в контрольной группе.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал плейотропность цитокинов и регуляторный характер выявленных изменений. Так, исходный уровень содержания ИЛ-1 β оказался тесно связанным с концентрацией эндотелина-1 ($r = 0,61$ и $0,69$ соот-

Таблица 6

Уровень содержания цитокинов и молекул клеточной адгезии у пациентов, пострадавших в результате ядерной аварии ($X \pm S_D$)

Показатели	Нормальный диапазон значений для используемых наборов	1-я группа (n=13)	3-я группа (n=29)
ИЛ-1 α , нг/мл	0–10	5,72 \pm 4,85	19,06 \pm 6,25*
ИЛ-1 β , нг/мл	0–10	6,80 \pm 0,95	13,98 \pm 2,68*
ИЛ-6, нг/мл	0–10	79,27 \pm 52,36	55,20 \pm 41,95
ИЛ-8, нг/мл	0–10	44,46 \pm 5,98	60,25 \pm 2,75*
ИЛ-10, нг/мл	0–10	0,17 \pm 0,08	0,53 \pm 0,07*
Эндотелин-1, пг/мл	0–30	2,72 \pm 1,93	22,96 \pm 25,85*
P-селектин, нг/мл	20–44	168,16 \pm 127,62	589,67 \pm 301,50*
E-селектин, нг/мл	29–63	80,87 \pm 47,93	90,70 \pm 67,93*
ICAM-1, нг/мл	115–306	515,65 \pm 124,49	550,38 \pm 237,83*
VCAM-1, нг/мл	395–714	1039,74 \pm 528,87	1087,12 \pm 300,13

* — $p < 0,05$ между группами.

ответственно; $n = 29$, $p < 0,02$). Концентрация ИЛ-1 β также тесно и положительно коррелировала с содержанием остальных провоспалительных цитокинов и оказалась тесно связанной с уровнем секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r = 0,83$ и $0,63$ соответственно; $p < 0,001$ и $p < 0,02$).

Однако наибольший интерес представляет анализ зависимостей между секрецией цитокинов и молекул клеточной адгезии. Так, исходный уровень содержания ICAM-1 достоверно отрицательно коррелировал с уровнями секреции ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-10 ($r = -0,76$; $-0,74$ и $-0,71$, $p < 0,02$ соответственно), а исходный уровень содержания VCAM-1 оказался отрицательно связанным с секрецией ИЛ-8. Обнаружена достоверная отрицательная связь между исходной концентрацией ИЛ-10 и ICAM-1 ($r = -0,65$, $n = 29$, $p < 0,05$). Также показана сильная обратная связь между содержанием исходного E-селектина и эндотелина-1 ($r = -0,9$ и $-0,89$, $p < 0,002$).

Уровень содержания VCAM-1 статистически значимо отрицательно коррелировал со степенью и скоростью адгезии тромбоцитов (первая фаза ристоцетин-агрегации, $r = -0,85$ и $-0,59$, $n = 29$, $p < 0,05$) и оказался тесно связанным со временем адреналин-агрегации ($r = 0,71$, $n = 12$, $p < 0,05$). Уровень содержания E-селектина отрицательно коррелировал с АЧТВ ($p < 0,05$), а концентрация P-селектина также отрицательно коррелировала с агрегационной активностью тромбоцитов ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие малых доз радиации приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и развитию состояния гиперкоагуляции практически по всем фазам процесса свертывания крови.

Особенностью изученного радиационного воздействия является усиление при использо-

вании широкого спектра индукторов функциональной (особенно агрегации) активности кровяных пластинок, проявляющееся в повышении чувствительности к малым концентрациям и развитии гиперадгезивно-агрегационной тромбоцитопатии.

Гемостазиологическая картина развития гиперкоагуляции и тромбоцитопатии при профессиональном воздействии ионизирующей радиации подобна характерной для пациентов с ИБС и ИБМ, постоянно проживающих на территориях, загрязненных после ядерной аварии на ЧАЭС, вероятно, вследствие непрерывности низкоинтенсивного неблагоприятного радиационного воздействия и изменения состояния системы гемостаза после первичной активации ее сосудисто-тромбоцитарного звена.

Состояние системы гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС характеризуется менее выраженными, чем у постоянно проживающих на загрязненных территориях, изменениями в сторону ухудшения, однако достоверно более тяжелыми по сравнению с контрольной группой пациентов. Наиболее значительные изменения, характерные для I–II стадии процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, с явлениями синдрома эндогенной интоксикации, наблюдаются у пациентов с ИБС и ИБМ, постоянно проживающих на территориях, загрязненных после ядерной аварии.

Пациенты, подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в результате ядерной аварии, характеризуются достоверным повышением чувствительности к агрегационным стимулам и более высокой активностью факторов свертывания крови, что свидетельствует о повышении тромбогенной опасности по сравнению с контролем. Они отличаются резко повышенным показателем содержания эндотели-

на-1 как мощного вазоконстриктора и, следовательно, источника ангиодистонических реакций, по сравнению с контрольной группой, что может являться фактором риска осложненного течения (фактор повышения активности эндотелия, усиление митогенного ответа субинтимальных гладкомышечных элементов) основ-

ного заболевания. Выявлен значительно более высокий уровень содержания провоспалительных цитокинов и свободных форм клеточных адгезивных молекул в циркуляции, что может свидетельствовать о нарушении межклеточных взаимодействий. Поражение сосудистой стенки является причиной развития гемостазиопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гофман Д.* Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящих и будущего поколений: Пер. с англ.— Минск: Выш. шк., 1994.— 574 с.
2. *Зербино Д.Д.* Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине // *Арх. патол.*— 1996.— Т. 58, № 3.— С. 10—15.
3. *Бибешко В.Г.* Проблемы радиационной гематологии — 10 лет спустя после Чернобыльской катастрофы // *Відалені наслідкі опромінення в імунній та гемопоетичній системах: Тез. наук.-практ. конф., Київ, 16—18 жовтня 1996.*— Київ, 1996.— С. 98—100.
4. *Дощенко В.Н.* Структура причин смерти после значительного профессионального хронического гамма облучения // *Мед. радиол.*— 1991.— № 8.— С. 38—40.
5. *Когел Дж.* Биологические эффекты радиации: Пер. с англ.— М.: Энергоатомиздат, 1986.— 184 с.
6. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.— М.: Медицина, 1991.— 464 с.
7. *Радиация и гемостаз* / Под ред. В.П.Балуды.— М.: Энергоатомиздат, 1986.— 160 с.
8. *Антипов В.В.* Тенденции изменения ожидаемой продолжительности жизни за период 1976—1995 гг. // *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.*— 1998.— № 3.— С. 19—21.
9. *Антипова С.И., Бабичевская А.И.* Состояние здоровья взрослого населения, проживающего или проживавшего на территориях с загрязнением по цезию-137 свыше 15 Кз/км² (3 ГПУ) // *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.*— 2000.— № 1.— С. 29—34.
10. *Борец В.М., Гапонова В.П.* Изменения метаболизма у больных ишемической болезнью сердца после аварии на Чернобыльской АЭС // *Здравоохран. Беларуси.*— 1993.— № 12.— С. 37—42.
11. *Войтик Л.А.* Особенности формирования цереброваскулярной патологии у ликвидаторов // *Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Сб. ст. науч.-практ. конф. (к 25-летию клиники НИКИРМИЭ).*— Минск, 1997.— С. 50—51.
12. *Волошин П.В., Крыженко Т.В., Мищенко Т.С. и др.* Течение цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в 1986 г. // *Радиационные поражения и перспективы развития средств индивидуальной защиты от ионизирующего излучения.*— М., 1992.— С. 67—70.
13. *Денисевич Н.К., Малахова И.В., Поляков С.М.* Инвалидность вследствие болезней системы кровообращения населения Беларуси, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС // *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.*— 2001.— № 2.— С. 3—8.
14. *Низовцова Л.А., Гайдук В.Н., Альхимович В.М. и др.* Кардиологический скрининг жителей загрязненного радионуклидами региона // *Здравоохран. Беларуси.*— 1992.— № 8.— С. 7—9.
15. *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС: Информац. бюлл.* / Под ред. В.Е.Кратенка, Е.В.Серебряковой.— Минск, 1994.— Вып. 1.— 141 с.
16. *Якушин С.С., Мускантьев В.В.* Кардиоваскулярные нарушения у «ликвидаторов» аварии на ЧАЭС, страдающих нейроциркуляторной дистонией // *«Волга-96»: Всерос. науч.-практ. конф. по кардиол. и кардиохирургии, посвящ. 20-летию Самарского кардиол. диспансера: Тез. докл.*— Самара, 1996.— С. 102—104.
17. *Андреев Г.В.* Значение изменений гемостаза и фибринолиза в тромбообразовании при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Кардиология.*— 1981.— № 8.— С. 120—125.
18. *Виленский Б.С.* Инсульт.— СПб., 1995.— 287 с.
19. *Гусев Е.И.* Ишемическая болезнь головного мозга // *Вестн. РАМН.*— 1993.— № 7.— С. 34—39.
20. *Кухтевич И.И., Лопатухин В.Г., Золкормяев И.Г. и др.* Факторы риска ишемической болезни головного мозга // *Ишемия мозга: Мат. IV междунар. симпозиума.*— СПб., 2—6 июня 1997 г.— СПб., 1997.— С. 57—58.
21. *Akkerman J.V.N., Nieuvenhuis H.K., Sixma J.J.* Thrombosis and Atherosclerosis.— Germany: Boehringer Ingelheim GmbH, 1986.— Vol. I—IV.— 516 p.
22. *Thompson G.R.* A Handbook of hyperlipidemia.— London: Current Science Ltd, 1989.— 255 p.
23. *Verstraete M., Vermylen J.* Thrombosis.— Belgium: University of Leuven, 1986.— 333 p.
24. *Барабой В.А.* Радиобиология и уроки Чернобыля // *Радиобиология.*— 1990.— Т. 30, № 4.— С. 435—440.
25. *Берлов Г.А., Чешко Н.Н.* Малые дозы ионизирующей радиации: Противоречивость понятий и оценки их влияния (обзор литературы) // *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.*— 1998.— № 3.
26. *Гайдук В.Н., Русецкая В.Г., Лазюк Д.Г. и др.* Болезни системы кровообращения районах, подвергшихся радиоактивному загрязнению // *Актуальные*

вопросы кардиологии: Тез. докл. 3-го республ. съезда кардиологов Беларуси совместно с Ассоциацией кардиологов СНГ.— Минск, 1994.— С. 8.

27. *Бородкин П.А.* Отдаленные последствия хронического облучения человека: гематологическое исследование // Мед. радиол. и радиац. безоп.— 1996.— Т. 41, № 1.— С. 28–30.

28. *Люсов В.А., Щербинина Н.И.* Влияние экологических факторов на гемокоагуляцию // 5-й Всерос. съезд кардиологов, Челябинск, 16–18 апреля 1996: Тез. докл.— М., 1996.— С. 111–112.

29. *Федорцева Р.Ф., Степанов Р.П., Бычковская И.Б.* К проблеме отдаленных последствий аварии на ЧАЭС. Необычные эффекты малых доз радиации // Междунар. журн. радиац. мед.— 2001.— Т. 3, № 1–2 (спецвып.).— С. 306.

30. *Балуда В.П.* Радиационная гемостазиология, гемостатический гомеостаз при общем и местном облучении // Мед. радиол.— 1982.— Т. 27, № 9.— С. 25–30.

31. *Балуда В.П., Тлепшуков И.К., Зяблицкий В.М., Балуда М.В.* Риск тромботической болезни у лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном, и участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС: Тез. докл. 3-й республ. конф.— Ч. 2.— Минск, 1992.— С. 134–135.

32. *Иванов Е.П.* Руководство по гемостазиологии.— Минск: Беларусь, 1991.— 302 с.

33. *Тлепшуков И.К., Балуда М.В., Цыб А.Ф.* Изменение гемостатического гомеостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростации // Гематол. и трансфузиол.— 1998.— Т. 43, № 1.— С. 39–41.

34. *Coller B.C., Anderson K., Weisman H.F.* New antiplatelet agents: platelet GP IIb/IIIa antagonists // Thromb. Haemost.— 1995.— Vol. 74, № 1.— P. 302–308.

35. *Инструментальные методы исследования в кардиологии (Руководство)* / Под ред. Г.И.Сидоренко.— Минск, 1994.— 272 с.

36. *Клиническая биохимия ишемической болезни сердца* / Под ред. И.Н.Блужаса, П.С.Грибаускаса.— Каунас, 1988.— 192 с.

37. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Справочник по клинической химии.— Минск: Беларусь, 1982.— 368 с.

38. *Чиркин А.А., Огороков А.Н., Гончарик И.И.* Диагностический справочник терапевта.— Минск: Беларусь, 1993.— 688 с.

39. *Tietz N.W.* Clinical Guide to Laboratory Tests.— Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1983.— 480 p.

40. *Лабораторные методы исследования системы гемостаза* / Под ред. Е.Д.Гольдберга.— Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1980.— 314 с.

41. *Фермилен Ж., Ферстрате М.* Гемостаз: Пер. с франц.— М.: Медицина, 1984.— 192 с.

42. *Фибринолиз: современные фундаментальные и клинические концепции*: Пер. с англ. / Под ред. П.Дж.Гаффни, С.Балкув-Улютина.— М.: Медицина, 1982.— 240 с.

43. *Tripodi A., Mannucci P.M.* Markers of Activated Coagulation and their Usefulness in the Clinical Laboratory // Clin. Chem.— 1996.— Vol. 42, № 5.— P. 664–669.

44. *Белицер Н.В., Анищук М.Г., Позднякова Т.М., и др.* Роль адгезивных белков и мембранных взаимодействий в процессах агрегации тромбоцитов // Вестн. АМН.— 1991.— № 10.— С. 45–50.

45. *Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.* Протеолиз в норме и при патологии.— Киев: Здоров'я, 1988.— 200 с.

46. *Кирпиченок Л.Н., Калинин А.Л., Панащенко В.В.* Последствия воздействия ионизирующего излучения на состояние протеолитической системы у пострадавших от аварии на ЧАЭС // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Сб. ст. науч.-практ. конф. (к 25-летию клиники НИКИРМиЭ).— Минск, 1997.— С. 155–158.

47. *Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др.* «Средние молекулы» — образование и способы получения и определения // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С. 31–33.

48. *Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия.— М.: Медицина, 1995.— 224 с.

49. *Nicola N.A.* Guidebook to Cytokines and Their Receptors.— Oxford: A Sambrook and Tooze Publication and Oxford University Press, 1994.— 261 p.

Поступила в редакцию 14.04.2003 г.
Рецензент А.Л.Зельдин.