СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РЕОСОРБИЛАКТА И РЕОПОЛИГЛЮКИНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Н.И. Гуменюк

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины», Киев

Резюме. Результаты сравнительного изучения влияния на гемореологические показатели у 11 больных хроническим легочным сердцем реосорбилакта и реополиглюкина доказали, что реосорбилакт способствует улучшению реологических свойств крови в результате гемодилуционного эффекта, снижения вязкости крови и снижении степени агрегации тромбоцитов, а Реополиглюкин не оказывает существенного влияния на реологические свойства крови т.к. достоверное повышение вязкости плазмы крови нивелируется выраженным гемодилуционным эффектом. Такое заключение сделано на основании того, что, инфузия реосорбилакта или реополиглюкина приводит к снижению гематокрита, оказывая гемодилуционный эффект, который более выраженный у реосорбилакта. Реосорбилакт и реополиглюкин оказывают противоположное действие на вязкость плазмы крови — реосорбилакт снижает, а реополиглюкин повышает вязкость плазмы крови, через 2 часа после внутривенного введения реосорбилакта вызывает достоверное снижение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, чего не наблюдается после введения реополиглюкина.

Ключевые слова: реологические свойства крови, реосорбилакт, реополиглюкин.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РЕОСОРБІЛАКТУ ТА РЕОПОЛІГЛЮКІНУ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ

М.І. Гуменюк

Резюме. Результати порівняльного вивчення впливу на гемореологічні показники у 11 хворих з хронічним легенеvim сердцем реосорбілакту та реополіглюкіну довели, що реосорбілакт сприяє покращанню реологічних властивостей крові в результаті гемодилуції, зниження в'язкості крові та зниження ступеня агрегації тромбоцитів, а Реополіглюкін не здійснює істотного впливу на реологічні властивості крові так як достовірне підвищення в'язкості плазми крові нівелюється вираженим гемодилуційним ефектом. Такий висновок зроблений на основі того, що, інфузія реосорбілакту та реополіглюкіну призводить до зниження гематокриту, здійснюючи гемодилуційний ефект, який більш виражений у реосорбілакту. Реосорбілакт та реополіглюкін здійснюють протилежні ефекти на в'язкість плазми крові — реосорбілакт знижує, а реополіглюкін підвищує в'язкість плазми крові, через 2 години після внутрішньовенного вливання реосорбілакта викликає достовірне зниження спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, чого не спостерігається після введення реополіглюкіну.

Ключові слова: реологічні властивості крові, реосорбілакт, реополіглюкін.

COMPARATIVE STUDY OF RHEOSORBILACT AND RHEOPOLYGLUKIN INFLUENCE ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD

N.I. Gumenjuk

Summary. Results of comparative study of rheosorbilact and rheopolyglukin influence on haemorheological indicators in 11 patient with cor pulmonale have proved that Rheosorbilact improves rheological properties of blood as a result of haemodilutive effect, reduction of blood serum viscosity, decreasing platelet aggregation, and Rheopolyglukin doesn't influence of rheological properties of blood because trustworthy registered increase of blood serum viscosity are levelled by haemodilutive effect. Such conclusion is made on the basis of that, Rheosorbilact and Rheopolyglukin infusion leads to decrease of haematokrit, rendering haemodilutive effect, which more expressed at Rheosorbilact. Rheosorbilact and Rheopolyglukin have opposite an effect of blood serum viscosity — Rheosorbilact reduces, and Rheopolyglukin raises of blood serum viscosity. In 2 hours after intravenous infusion of Rheosorbilact causes trustworthy registered decreasing in the spontaneous and ADF-induced platelet aggregation, that it is not observed after infusion Rheopolyglukin.

Key words: rheological properties of blood, Rheosorbilact, Rheopolyglukin.

Адрес для переписки:

Гуменюк Николай Иванович

Киев, 03680, ул. Н. Амосова, 10

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Одним из наиболее важных патогенетических факторов развития тканевой и органной гипоксии при заболеваниях легких и сердечно-сосудистой системы есть нарушения микроциркуляции, что в свою очередь обусловлено нарушениями реологических свойств крови [2, 4, 13].

Реологические свойства крови есть биофизической характеристикой, которая отражает ее текучесть по сосудам. Главными параметрами реологии крови есть вязкость, агрегационная способность эритроцитов и тромбоцитов, вязкость плазмы [6, 12].

Одним из звеньев патогенеза хронического легочного сердца является микротромбообразование в сосудах легких, которое приводит к редукции сосудистого русла и увеличению легочно-артериального сопротивления [5, 9, 10]. Этому способствует компенсаторный эритроцитоз с повышением уровня гемоконцентрации. Увеличение количества эритроцитов в ответ на артериальную гипоксемию сопровождается повышением гематокрита, что является одной из причин нарушений реологических свойств крови. Кроме того, наряду с увеличением количества эритроцитов в развитии нарушений микроциркуляции важное значение имеет изменение их морфофункциональных свойств. В норме эритроцит, имеющий дисковидную форму, за счет высокой эластичности мембраны и способности к деформируемости способен перемещаться в капиллярах, просвет которых может уступать диаметру эритроцита. У больных с хроническим легочным сердцем наблюдается увеличение процентного содержания сферических форм эритроцитов – эхиноцитов (до 15%, в норме – до 1%) и стоматоцитов (до 20%, в норме – до 3%), которые характеризуются низкой эластичностью мембраны и повышенной способностью к агрегации [1, 12]. Образование агрегатов в виде «монетных столбиков» способствует, с одной стороны, нарушениям перфузии и перемещению жидкой фракции крови за пределы сосудистого русла, с другой стороны – является фактором риска развития микротромбообразования, что в свою очередь обуславливает вентиляционно-перфузионные расстройства, повышение легочно-артериального сопротивления [7, 14]. В формировании микротромбов большое значение имеет активация агрегационной функции тромбоцитов [6].

Учитывая вышеизложенное, большое значение в лечении больных с хроническим легочным сердцем с полицитемией и сгущением крови имеет инфузионная терапия, направленная на уменьшение степени гемоконцентрации (гемодилюционный эффект), уменьшение относительной вязкости крови, что в совокупности обеспечивает реологический эффект.

В связи с тем, что риск микротромбообразования в легких связан также с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, одной из задач работы было изучение влияния инфузионного препарата реосорбилакта на состояние агрегационной способности тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем в сравнении с реополиглюкином.

Реополиглюкин – коллоидный раствор, относящийся к классу низкомолекулярных декстранов, обладающий способностью связывать значительное количество воды. Кроме того, за счет повышения осмолярности крови препарат обуславливает перемещение жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло. Эти свойства реополиглюкина явились основой для его применения при неотложных состояниях, связанных с

гиповолемией (острая кровопотеря, шок) с целью восполнения и поддержания объема циркулирующей крови [8].

Реополиглюкин является весьма эффективным плазмозамениателем, вместе с тем характеризуется весьма серьезными побочными действиями.

Во-первых, декстраны относятся к чужеродным веществам. Учитывая крупномолекулярную структуру, декстраны лишь частично фильтруются через базальную мембрану эндотелия гломерулярных капилляров почек и малодоступны для метаболизма в печени. Основную роль в элиминации декстранов путем фагоцитоза играет ретикуло-эндотелиальная система (РЭС). После поглощения молекул декстранов процесс их метаболизма в цитоплазме фагоцитов может продолжаться на протяжении нескольких недель. Все это время функция РЭС оказывается частично заблокированной [8].

Во-вторых, серьезным недостатком декстранов является присущая им, как и другим полисахарам, способность вызывать антителообразование. Этим объясняются достаточно частые аллергические реакции на повторные введения препаратов вплоть до анафилаксии [8, 15].

Описано острое повреждение легких и почек при быстром введении декстранов – так называемый «декстрановый синдром».

В 2003 г. опубликованы результаты изучения влияния некоторых плазмозамещающих растворов на реологические свойства крови, характеристики эритроцитарной агрегации/деагрегации и деформируемость эритроцитов [16]. Исследования, выполненные в Российском научном центре хирургии РАМН, показали, что реополиглюкин увеличивает вязкость крови и ухудшает способность эритроцитов к деформации.

Учитывая противоречивость изложенных выше сведений литературы, в данной работе были проведены исследования, целью которых явилось сравнительное изучение реологического эффекта реополиглюкина и реосорбилакта, их влияния на гематокрит, вязкость крови и агрегационную способность тромбоцитов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 11 больных (мужчин – 7, женщин – 4; возраст – от 48 до 60 лет). У 6 больных имело место хроническое легочное сердце вследствие хронического обструктивного заболевания легких III стадии, застойная недостаточность кровообращения I стадии, у 5 пациентов – хроническая сердечная недостаточность II Б стадии вследствие ревматических пороков сердца с систолической дисфункцией левого желудочка и III функциональным классом по NYHA.

Проведены две серии исследований: первая – до и через 2 час после внутривенной капельной инфузии 200,0 мл реосорбилакта, вторая (через 3 дня) – до и через 2 час после внутривенной капельной инфузии 200,0 мл реополиглюкина. Указанная очередность введения препаратов была об-

умовлена особенностями їх фармакокінетики — реосорбілакт повністю метаболізується в течение 24 час, в зв'язі з чим не способен оказати следовий ефект через 2–3 дні після інфузії, в той час як елімінація реополіглюкіна затримується до 7 днів [8].

Гемоділюційний ефект препаратів оцінювали на основі вивчення динаміки гематокриту (Ht). Визначення Ht проводили з допомогою гематокритної центрифуги СМ-70 (Латвія).

Вязкість цельної крові і плазми визначали з допомогою ротационного вискозиметра АКР-2 (Росія) при швидкостях сдвигу 10–200 сек⁻¹, плазми — 100 сек⁻¹. Функціональний стан еритроцитів оцінювали на основі індексу деформованості (ІДЭ) і індексу агрегації еритроцитів (ІАЭ). Вивчення проводили в початковому стані і через 2 год після інфузії, при

СПадф, % — ступінь АДФ-індукованої агрегації по кривій світотрансмісії). Швидкість агрегації визначається як максимальний нахил кривій світотрансмісії, і вимірюється в відсотках в хвилину (СПМНсп, %/хв — максимальний нахил кривій світотрансмісії спонтанної агрегації, СПМНадф, %/хв — максимальний нахил кривій світотрансмісії АДФ-індукованої агрегації) [3].

Вивчення проводили в початковому стані і через 2 год після інфузії.

Результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента (t) і оцінки різниці сопряжених варіантів [11].

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динаміка Ht після введення реополіглюкіна і реосорбілакта представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Зміна гематокриту після інфузії реополіглюкіна і реосорбілакта, M±m, n=11

Показатель	Реополіглюкін			Реосорбілакт		
	до інфузії	після інфузії	t	до інфузії	після інфузії	t
Гематокрит, %	44,8±1,4	42,9±1,4	0,96	44,8±1,0	42,4±1,5	1,33
Δ показателя, %		-1,90±0,32	5,94*		-2,40±0,68	3,53**

Примечания: * – p<0,001; ** – p<0,01.

цьому пробі крові мали тільки цифрову маркування, нанесену і випадковому порядку.

Агрегаційна здатність тромбоцитів вивчалась з допомогою лазерного аналізатора 230-LA (НПФ «Біола»). Вивчали спонтанну і АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів з використанням АДФ (аденозин-5'-дифосфат натрієвої солі, «Ренам») в концентрації 2,5 мкм. Вивчення агрегації тромбоцитів проводилось турбидометричним методом Борна. Отримання інформації в вигляді кривих агрегації з автоматичним розрахунком показувачів здійснювали з допомогою комп'ютера, сопряженого з агрегометром.

Збір крові проводили з кубітальної вени. В пробірку з 3,8% розчином цитрату натрію додавали по 5 мл крові (сопвідношення крові і цитрату 9:1). Період інкубації крові — 25 хв. Для отримання багатий тромбоцитами плазми кров'яні центрифугували 10 хв зі швидкістю 1000 об/хв при кімнатній температурі, для отримання бідної тромбоцитами плазми — 3000 об/хв в течение 15 хв.

Стан агрегації тромбоцитів оцінювали на основі аналізу показувачів кривій світотрансмісії, при цьому світотрансмісія обедненої тромбоцитами плазми аналізатор автоматично приймає за 100%, багатий плазми — за 0%.

По кривій світотрансмісії розраховували показувачі ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів. Ступінь агрегації визначається як максимальний приріст світотрансмісії після додавання індуктора, і вимірюється в відсотках (СПсп, % — ступінь спонтанної агрегації,

як видно з таблиці, обидва препарати оказали гемоділюційний ефект — через 2 год після інфузії спостерігалось достовірне зменшення Ht. Необхідно відзначити, що динаміка Ht була однаковою у всіх пацієнтів.

Зменшення гемоконцентрації пояснюється не тільки простим розведенням крові за рахунок введення додаткового об'єму рідини. Результати проведених нами раніше досліджень, включаючих вивчення впливу ізотонічного розчину глюкози на ступінь гемоконцентрації, показали, що інфузія 200,0 мл 5% розчину глюкози не оказує суттєвого впливу на величину Ht. Гемоділюційний ефект реополіглюкіна і реосорбілакта обумовлений активною дегідратацією тканин і поповненням внутрисудинного об'єму за рахунок більш високого коллоїдно-осмотичного тиску розчину декстрану і підвищеної осмолярності реосорбілакта.

В таблиці 2 представлені результати вивчення впливу реополіглюкіна на показувачі вязкості крові. Після інфузії препарату спостерігалась тенденція до підвищення вязкості цельної крові, особливо при швидкостях сдвигу 100 с⁻¹ і 200 с⁻¹. Наряду з цим спостерігалось достовірне підвищення вязкості плазми. Суттєвого впливу реополіглюкіна на агрегацію і деформованість еритроцитів не відзначалось.

Отримані нами дані не сопвідують з поширеним мнением про реополіглюкіна як про препарат, способен зменшувати вязкість крові. Разом з тим, приблизно аналогічні результати недавно отримані в Російському науковому

Динамика показателей вязкости крови после инфузии реополиглокина, M±m, n=11

Показатель	До инфузии	После инфузии	t	Δ показателя	t
Вязкость цельной крови, мПас·С сПз					
200 с ⁻¹	3,87±0,11	4,00±0,14	0,73	+0,13±0,08	1,63
100 с ⁻¹	4,03±0,12	4,19±0,15	0,83	+0,16±0,08	2,00
50 с ⁻¹	4,40±0,11	4,50±0,17	0,49	+0,10±0,09	1,11
20 с ⁻¹	4,75±0,13	4,89±0,16	0,70	+0,14±0,10	1,40
10 с ⁻¹	4,98±0,13	5,12±0,18	0,63	+0,14±0,11	1,27
Вязкость плазмы, сПз	1,29±0,02	1,36±0,02	2,48*	+0,07±0,02	3,50*
ИАЭ	1,163±0,007	1,166±0,007	0,30	+0,003±0,004	0,75
ИДЭ	1,053±0,004	1,046±0,004	1,24	-0,007±0,006	1,17

Примечание. * – различия статистически достоверны, p<0,05.

центре хирургии РАМН [16]: при изучении влияния реополиглокина в различных концентрациях на реологические свойства крови методами вискозиметрии, агрегометрии и ригидометрии установлено, что реополиглокин увеличивал вязкость цельной крови при всех скоростях сдвига, а также ухудшал способность эритроцитов к деформации.

По-видимому, описанный ранее положительный эффект реополиглокина на состояние микроциркуляции имеет отношение к случаям острой гиповолемии (кровопотеря, шок) и обусловлен исключительно гемодилюционным свойством препарата.

После инфузии реосорбилакта наблюдалась тенденция к уменьшению вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига и достоверное снижение вязкости плазмы (табл. 3).

Динамику показателей агрегационной способности тромбоцитов после инфузии препаратов демонстрирует таблице 4. В исходном состоянии у 5 пациентов имела место гиперагрегация тромбоцитов, в 4 случаях показатели соответствовали норме, у 2 больных наблюдалось снижение агрегационной способности тромбоцитов.

При рассмотрении изменений показателей после введения реополиглокина в каждом конкретном случае каких-либо однонаправленных тенденций не наблюдалось. Среднестатистические данные после

инфузии препарата практически не отличались от исходного уровня. По-видимому, обоснование влияния реополиглокина на весьма сложный и до конца не изученный процесс агрегации тромбоцитов с позиций гипотезы об эффекте «смазки» форменных элементов крови молекулами декстрана все же представляется недостаточным.

После инфузии реосорбилакта наблюдалась тенденция к увеличению степени спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также отмечалось достоверное уменьшение скорости АДФ-индуцированной агрегации.

Таким образом, после инфузии реосорбилакта наблюдалось уменьшение гематокрита, снижение вязкости крови и плазмы, уменьшение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Каких-либо изменений показателей функционального состояния эритроцитов не наблюдалось.

Таким образом, после инфузии реополиглокина наблюдалось повышение вязкости цельной крови и плазмы. Заметного влияния препарата на показатели агрегационной способности тромбоцитов, состояние агрегации и деформируемости эритроцитов не отмечалось.

Реополиглокин при внутривенном капельном введении в дозе 200,0 мл оказывает выраженное

Таблиця 3

Динамика показателей вязкости крови после инфузии реосорбилакта, M±m, n=11

Показатель	До инфузии	После инфузии	t	Δ показателя	t
Вязкость цельной крови, мПас·С сПз					
200 с ⁻¹	3,90±0,11	3,81±0,16	0,46	-0,10±0,09	1,11
100 с ⁻¹	4,09±0,11	3,98±0,15	0,59	-0,11±0,08	1,38
50 с ⁻¹	4,41±0,11	4,29±0,15	0,65	-0,12±0,08	1,50
20 с ⁻¹	4,80±0,12	4,69±0,19	0,49	-0,11±0,11	1,00
10 с ⁻¹	5,02±0,13	4,91±0,19	0,48	-0,11±0,10	1,10
Вязкость плазмы, сПз	1,36±0,02	1,28±0,02	2,83*	-0,08±0,02	4,00*
ИАЭ	1,167±0,007	1,164±0,008	0,28	-0,003±0,004	0,75
ИДЭ	1,043±0,003	1,048±0,004	1,00	+0,005±0,006	0,83

Примечание. * – различия статистически достоверны, p<0,05.

Таблиця 4

Влияние инфузии реополиглюкина и реосорбилакта на состояние агрегационной способности тромбоцитов, $M \pm m$, $n=11$

Показатель	Реополиглюкин			Реосорбилакт		
	до инфузии	после инфузии	t	до инфузии	после инфузии	t
СПС, %	1,6±0,3	1,5±0,4	0,20	1,7±0,5	1,3±0,4	0,62
ΔСПсп, %		-0,1±0,2	0,50		-0,4±0,3	1,33
СПадф, %	43,6±6,8	43,0±7,1	0,06	44,8±6,7	41,2±6,1	0,40
ΔСПадф, %		-0,6±2,1	0,29		-3,6±2,3	1,57
СПМНсп, %/мин	4,8±2,0	-4,7±2,0	0,04	4,9±2,2	4,6±1,9	0,10
ΔСПМНсп, %/мин		-0,1±0,9	0,11		-0,3±0,8	0,38
СПМНадф, %/мин	51,3±8,6	50,1±8,3	0,02	54,8±8,1	46,4±7,7	0,75
ΔСПМНадф, %/мин		-0,2±3,0	0,07		-8,4±3,6	2,33*

Примечание. * – различие статистически достоверно, $p < 0,05$.

гемодилюционное действие. Уменьшение степени гемоконцентрации под влиянием реополиглюкина обусловлено активной дегидратацией тканей и пополнением внутрисосудистого объема за счет более высокого коллоидно-осмотического давления раствора декстрана. Вместе с тем, препарат достоверно повышает вязкость плазмы, не оказывает существенного влияния на агрегацию и деформируемость эритроцитов, агрегационную способность тромбоцитов. Учитывая, что реологический эффект реополиглюкина обусловлен преимущественно гемодилюционным свойством, применение препарата целесообразно прежде всего при гиповолемии (острая кровопотеря, шок).

Реологический эффект реосорбилакта включает гемодилюционное действие и уменьшение вязкости плазмы. Наряду с этим препарат уменьшает агрегационную способность тромбоцитов, в связи с чем может быть использован не только с целью улучшения реологических свойств крови, но и в профилактике микротромбообразования.

ВЫВОДЫ

Инфузия реосорбилакта или реополиглюкина приводит к снижению гематокрита, оказывая гемодилюционный эффект, который более выражен у реосорбилакта.

Реосорбилакт и реополиглюкин оказывают противоположное действие на вязкость плазмы крови – реосорбилакт снижает, а реополиглюкин повышает вязкость плазмы крови.

Реосорбилакт через 2 часа после внутривенного вливания вызывает достоверное снижение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, чего не наблюдается после введения реополиглюкина.

Реосорбилакт способствует улучшению реологических свойств крови в результате гемодилюционного эффекта, снижения вязкости крови и снижению степени агрегации тромбоцитов.

Реополиглюкин не оказывает существенного влияния на реологические свойства крови т.к. достоверное повышение вязкости плазмы крови нивелируется значительным гемодилюционным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)