

Н. И. Гуменюк, Е. А. Ломтева
**ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОРБИТОЛА И НАТРИЯ
ЛАКТАТА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ IN VITRO У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Одной из основных причин декомпенсации кровообращения у больных с хроническим легочным сердцем является увеличение гемоконцентрации вследствие компенсаторного эритроцитоза [2]. 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 морфо-функциональных 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]. 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 легочноартериального сопротивления [8]. В формировании микротромбов важное значение имеет активация агрегационной функции тромбоцитов [7].

В связи с вышеизложенным, в последнее время в лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем все большее значение уделяется применению плазмозамещающих растворов с целью дегидратации тканей и увеличения диуреза, гемодилюции и улучшения реологических свойств крови, снижения агрегации тромбоцитов и профилактики микротромбообразования. В этом отношении весьма перспективными являются препараты на основе сорбитола и натрия лактата — сорбилакт и реосорбилакт.

Сорбилакт представляет собой препарат, содержащий гипертонический (20 %) раствор сорбитола, натрия лактата и комплекс электролитов (натрий, кальций, калий, магний) в сбалансированном составе. Реосорбилакт отличается от сорбилакта меньшей концентрацией сорбитола (6 %), в связи с чем не обладает существенным диуретическим свойством.

В клинико-функциональном отделении (зав. — проф. В. К. Гаврисюк) Института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины проведено сравнительное изучение диуретического свойства и влияния на степень гемоконцентрации салуретика фуросемида и инфузионного препарата сорбилакта. Установлено, что фуросемид (20 мг внутривенно струйно) по сравнению с

сорбилактом (200,0 мл внутривенно капельно) оказывает более выраженный диуретический эффект, но вместе с тем вызывает еще большее сгущение крови. Сорбилакт обладает умеренным осмодиуретическим свойством, при этом за счет активной дегидратации тканей оказывает гемодилюционное действие — снижает уровень гематокрита [3].

Исследована безопасность применения сорбилакта у больных хроническими заболеваниями легких с застойной недостаточностью кровообращения. Установлено, что внутривенное капельное введение 400,0 мл сорбилакта не сопровождалось нежелательными явлениями и не ухудшало функционального состояния сердца по данным эхокардиографии [4].

В отделении клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии АМН Украины (зав. — академик АМН Украины О. В. Коркушко) проведено сравнительное исследование влияния реосорбилакта и глюкозо-инсулин-калиевой смеси (ГИК) на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом. Если ГИК не оказала влияния на реологические свойства крови, то инфузия реосорбилакта привела к уменьшению вязкости крови на всех скоростях сдвига. Также под влиянием реосорбилакта наблюдалось уменьшение агрегации эритроцитов [5].

Влияние на состояние агрегации тромбоцитов является малоизученным в фармакодинамике сорбилакта и реосорбилакта у больных с риском микротромбообразования.

Цель исследования — изучить влияние инфузионных препаратов сорбилакта и реосорбилакта на агрегацию тромбоцитов in vitro у больных с хроническим легочным сердцем.

Материал и методы исследований

Пробы с сорбилактом проведены у 38 больных хроническими воспалительными заболеваниями легких (мужчин — 31, женщин — 7; возраст — от 27 до 76 лет). Из них хроническое обструктивное заболевание легких диагностировано у 14 пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 9, диссеминированный — у 8, хроническая эмпиема плевральной полости — у 3, идиопатический фиброзирующий альвеолит — у 4. Легочная недостаточность I степени наблюдалась в 3 случаях, II степени — в 29, III степени — в 6. Признаки застойной недостаточности кровообращения I стадии (по классификации Ассоциации фтизиатров и пульмологов Украины, 2003) имели место у 5 пациентов, II стадии — у 4.

Забор крови проводили из кубитальной вены утром натощак. В две пробы с 3,8 % раствором цитрата натрия добавляли по 5 мл крови (соотношение крови и цитрата составляло 9:1). В одну из них (контроль) добавляли 200 мкл изотонического раствора хлорида натрия, в другую — 200 мкл сорбилакта. При этом концентрация препарата в исследуемой крови соответствовала таковой после внутривенной инфузии 200 мл препарата. Период инкубации крови составил 25 минут.

Таблиця 1

Влияние сорбिलाкта in vitro на состояние агрегации тромбоцитов ($M \pm m$, $n=38$)

Показатель	Контроль	Сорбилакт	t	Δ показателя	t
Спонтанная агрегация (%)	2,60 \pm 0,53	1,29 \pm 0,26	2,22*	-1,31 \pm 0,51	2,57*
АДФ-индуцированная агрегация (%)	69,7 \pm 8,8	45,9 \pm 5,3	2,32*	-23,7 \pm 7,5	3,18*

Примечание: * — различия статистически достоверны.

Таблиця 2

Влияние реосорбिलाкта in vitro на состояние агрегации тромбоцитов ($M \pm m$, $n=26$)

Показатель	Контроль	Реосор-бिलाкт	t	Δ показателя	t
Спонтанная агрегация (%)	2,91 \pm 0,83	1,91 \pm 0,56	1,00	-0,99 \pm 0,86	1,15
АДФ-индуцированная агрегация (%)	70,1 \pm 11,9	54,4 \pm 7,8	1,10	-15,9 \pm 7,6	2,09*

Примечание: * — различия статистически достоверны.

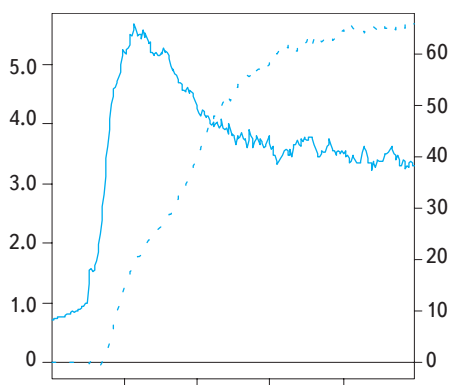
Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин со скоростью 1000 об/мин при комнатной температуре, для получения бедной тромбоцитами плазмы — 3000 об/мин в течение 15 мин.

Агрегация тромбоцитов изучалась с помощью лазерного анализатора 230-LA (НПФ "Биола"). Изучали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с использованием 2,5 мкм АДФ (аденозин-5'-дифосфат динатриевая соль, "Ренам"). Исследование агрегации тромбоцитов проводилось турбидометрическим методом Борна.

Состояние агрегации тромбоцитов оценивали на основе анализа показателя светопропускания. При этом светопропускание обедненной тромбоцитами плазмы анализатор автоматически принимает за 100 %, богатой плазмы — за 0 %. Получение информации в виде кривых агрегации с автоматическим расчетом показателей осуществлялось с помощью компьютера, сопряженного с агрегометром.

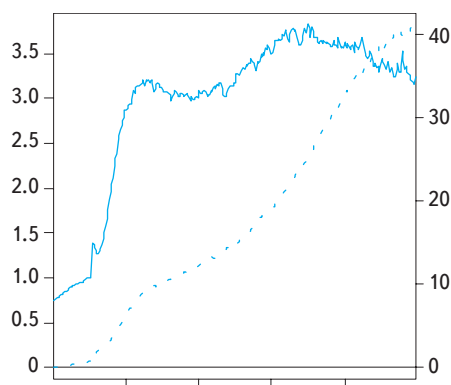
Обработка результатов исследований проводилась с использованием традиционного метода вариационной статистики, а также метода оценки различий сопряженных вариант [6].

Изучение влияния реосорбिलाкта на состояние агрегации тромбоцитов проведено у 26 больных (мужчин —



Контроль
АДФ (2,5 мкм)

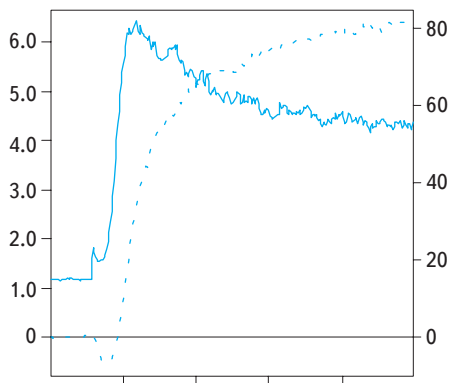
Средний радиус: Макс 5.69(в 1'08'') Макс. Накл 11.4(в 0'44'')
Светопропускание: Макс 65.8(в 4'59'') Макс. Накл 49.3(в 0'52'')



С добавлением сорбилакта
АДФ (2,5 мкм)

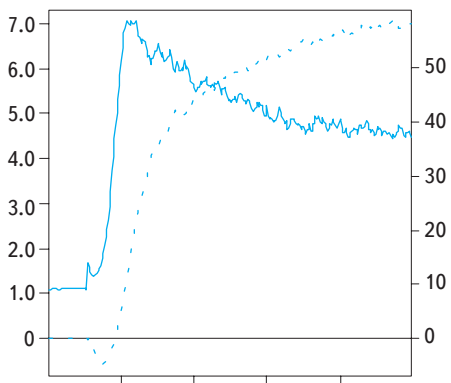
Средний радиус: Макс 3.83(в 3'30'') Макс. Накл 5.00(в 0'42'')
Светопропускание: Макс 41.2(в 4'59'') Макс. Накл 15.4(в 3'47'')

Рис. 1. Влияние сорбилакта in vitro на состояние агрегации тромбоцитов больного М.



Контроль
АДФ (2,5 мкм)

Средний радиус: Макс 6.43(в 1'11'') Макс. Накл 15.7(в 0'54'')
Светопропускание: Макс 81.9(в 4'57'') Макс. Накл 130(в 1'03'')



С добавлением реосорбилакта
АДФ (2,5 мкм)

Средний радиус: Макс 7.07(в 1'12'') Макс. Накл 17.4(в 0'44'')
Светопропускание: Макс 58.7(в 4'43'') Макс. Накл 78.8(в 1'45'')

Рис. 2. Влияние реосорбилакта in vitro на состояние агрегации тромбоцитов больного Г.

17, женщин — 9; возраст — от 25 до 69 лет). 8 пациентов лечились в клинике по поводу хронического обструктивного заболевания легких, у 5 больных имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких, у 4 — диссеминированный, у 1 — туберкулома легкого, у 3 — хроническая эмпиема плевральной полости, у 2 — хронический абсцесс легкого, у 3 — идиопатический фиброзирующий альвеолит. Легочная недостаточность I степени наблюдалась в 3 случаях, II степени — в 18, III степени — в 5. Недостаточность кровообращения I стадии отмечалась у 3 больных, II стадии — у 4.

Методика исследований не отличалась от таковой при проведении проб с сорбилактом.

Результаты и их обсуждение

Динамика показателей агрегации тромбоцитов в пробах с сорбилактом представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, в пробах с сорбилактом наблюдалось статистически достоверное уменьшение показателя спонтанной агрегации, что указывало на антиагрегантное действие препарата.

Анализ состояния АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов позволил установить еще более выраженное уменьшение величины светопропускания в пробах с сорбилактом по сравнению с контролем. В целом уменьшение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при добавлении сорбилакта наблюдалось у 28 (73,7 %) пациентов.

В качестве иллюстрации на рисунке 1 представлены кривые светопропускания и среднего радиуса агрегатов при воздействии АДФ у больного М. В пробе с сорбилактом, по сравнению с контролем, отмечается уменьшение амплитуды и максимального наклона кривой светопропускания и кривой среднего радиуса.

Результаты изучения влияния реосорбилакта на состояние агрегации тромбоцитов представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, в пробах с реосорбилактом наблюдалась тенденция к уменьшению показателя спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, однако изменение показателей было статистически не достоверным.

Необходимо отметить, что показатели светопропускания характеризовались существенным вариационным размахом, что обусловило увеличение ошибки средней (m). Применение метода оценки различий сопряженных вариантов позволило получить достоверное уменьшение показателя АДФ-индуцированной агрегации в пробах с реосорбилактом. Вместе с тем можно заключить, что реосорбилакт уступает сорбилактору по выраженности антиагрегационного действия — в целом по группе уменьшение светопропускания в тесте с АДФ-индуцированной агрегацией наблюдалось только у 16 (61,5 %) пациентов.

На рисунке 2 представлены кривые агрегации тромбоцитов у больного Г. — в пробе с реосорбилактом отмечалось небольшое уменьшение показателя АДФ-индуцированной агрегации.

Механизмы антиагрегационного действия сорбилакта и реосорбилакта требуют изучения. Однако, учитывая, что препараты отличаются по составу только концентрацией сорбитола, можно предположить, что антиагрегационное свойство сорбилакта и реосорбилакта обусловлено влиянием этого компонента препаратов.

Выводы

Инфузионный препарат сорбилакт обладает антиагрегационным свойством — уменьшает спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro*.

Препарат реосорбилакт уступает сорбилактору по выраженности антиагрегационного эффекта.

Полученные данные обуславливают необходимость дальнейшего изучения влияния препаратов на агрегацию тромбоцитов в клинических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ветчинникова О. Н., Плаксина Г. В., Горенков Р. В.* Реологические и морфологические показатели крови в оценке тяжести течения и эффективности лечения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний // Гематол. и трансфузиол. — 2002. — Т. 47, № 5. — С. 29–32.
2. *Гаврисюк В. К.* Хроническое легочное сердце: современные классификационные, диагностические и лечебные подходы // Мистецтво лікування. — 2004. — № 1. — С. 42–50.
3. *Гаврисюк В. К., Гуменюк Н. И.* Обоснование применения гипертонического инфузионного раствора сорбитола при декомпенсированном хроническом легочном сердце // Серце і судини. — 2005. — № 1. — С. 75–79.
4. *Гуменюк Н. И.* Изучение безопасности применения гипертонического раствора сорбитола при недостаточности кровообращения у больных хроническими заболеваниями легких // Укр. пульмонол. журн. — 2004. — № 2. — С. 39–41.
5. *Гуменюк Н. И., Лишневецкая В. Ю.* Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3. — С. 38–40.
6. *Кокунин В. А.* Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Укр. биохим. журн. — 1975. — № 6. — С. 776–791.
7. *Осипова О. Л., Перлей В. Е., Орлова Г. П.* Исследование реологических свойств крови и их связь с легочной гипертензией у больных хроническими пылевыми бронхитами // Клин. лаб. диагностика — 2004. — № 8. — С. 30–31.
8. *Leeuw P. W., Dees A.* Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — Suppl. 46. — P. 33s–40s.

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОРБИТОЛА И НАТРИЯ ЛАКТАТА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ *IN VITRO* У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Н. И. Гуменюк, Е. А. Ломтева

Резюме

Проведено исследование *in vitro* влияния инфузионных препаратов на основе сорбитола и натрия лактата — сорбилакта (38 больных) и реосорбилакта (26 больных) на состояние спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Установлено, что сорбилакт обладает антиагрегационным свойством в большей мере, чем реосорбилакт. Механизм антиагрегационного эффекта с наибольшей вероятностью связан с влиянием сорбитола. Полученные данные обуславливают необходимость дальнейшего изучения влияния препаратов на агрегацию тромбоцитов в клинических условиях.

INFLUENCE OF THE INFUSIONS OF SORBITOL AND SODIUM LACTATE ON PLATELET AGGREGATION *IN VITRO* IN COPD PATIENTS

N. I. Gumenyuk, E. A. Lomteva

Summary

There was conducted a study *in vitro* of the influence of the infusions of sorbitol and sodium lactate — Sorbilact (38 patients) and Rheosorbilact (26 patients) on spontaneous and ADP-induced platelet aggregation. It was proved that in comparison with Rheosorbilact Sorbilact had more expressed antiaggregative effect. The mechanism of antiaggregative effect was presumably caused by sorbitol. The data obtained necessitate further study of influence of the medicines on platelet aggregation in clinical conditions.