

Влияние пентоксифиллина на показатели системы гемостаза и реологии крови у больных с хроническим легочным сердцем

А.И.Чесникова, В.П.Терентьев, И.Н.Кошенская

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, система гемостаза, микрогем оциркуляция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Известно, что формирование хронического легочного сердца (ХЛС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) протекает на фоне выраженных изменений функционального состояния системы гемостаза [4, 5]. Несмотря на очевидность патогенетической роли системы гемостаза в развитии и прогрессировании ХЛС [1, 2, 3], до сих пор недостаточно изучены возможности медикаментозной коррекции.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния пентоксифиллина на показатели системы гемостаза и реологии крови у больных с ХЛС.

Материалы и методы. Обследовано в динамике 62 больных с ХОБЛ в среднем возрасте $56,3 \pm 8,2$ лет. 1 группу составили 30 больных с

ХОБЛ и ХЛС компенсированным, 2 группу – 32 больных с ХОБЛ, ХЛС и сердечной недостаточностью (СН). Все больные имели ХОБЛ в стадии ремиссии и клинические и/или инструментальные признаки ХЛС.

Для изучения влияния пентоксифиллина на показатели системы гемостаза больные в каждой группе методом случайного выбора были рандомизированы на 2 подгруппы. Первая подгруппа каждой группы получала базисную терапию, включающую бронхолитики, муколитики, при необходимости – диуретики. Больные второй подгруппы, помимо базисной терапии, получали пентоксифиллин в дозе 0,6 г в сутки. Динамическое наблюдение за состоянием больных проводилось в течение 4

недель.

В соответствии с поставленными задачами, определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза, плазменного гемостаза (коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев), а также реологии крови. Для характеристики сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли: количество тромбоцитов (с помощью электронного счетчика форменных элементов крови «Picoscale»), спонтанную агрегацию тромбоцитов (по методу Wu и Hoak в модификации Тарасовой Н.И.), АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации (по методу Балуды В.П.). Состояние коагуляционного звена плазменного гемостаза оценивали, определяя содержание фибриногена (по методу Parfentjev et al.), фибриногена Б (по методике Ломазовой Х.Д.), фибрин-мономерных комплексов (методом Godal в модификации Лычева В.Г.), растворимого фибрина (тест Lipinski B. et al.). Для изучения антикоагуляционной активности крови определяли содержание свободного гепарина крови (по Баркагану З.С., Баркагану Л.З.) и активность антитромбина III (методом Hensen, Loeliger в модификации Бишевского К.М.). О фибринолитической активности судили на основании определения общей фибринолитической активности (по Kowalski E., Korek M. et al.), определения продуктов деградации фибриногена и фибрина (по Nanningo L., Guest C.). Неферментативную фибринолитическую активность оценивали по содержанию комплекса фибриноген-гепарин (по методу Воробьева В.Б., Голубенковой Н.И.).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «STATISTICA for Windows 6.0». Количес-

твенные значения представляли в виде $M \pm SE$, где M – среднее, SE – ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что у больных с компенсированным ХЛС на фоне терапии, включающей пентоксифиллин, наблюдалась положительная динамика большинства показателей системы гемостаза (табл. 1). Так, через 4 недели лечения отмечалось значительное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 29,4%, что указывало на снижение числа свободно циркулирующих тромбоцитарных агрегатов в кровотоке больных. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов на 8,5%, т.е. снижалась потенциальная способность тромбоцитов к агрегации, что связано, вероятно, с изменением биофизических свойств тромбоцитов на фоне применения пентоксифиллина. Увеличение способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации к концу периода наблюдения на 54,6% свидетельствовало о значительном снижении их прочности.

Выраженные изменения на фоне лечения наблюдались и со стороны показателей плазменного гемостаза (коагуляционного и фибринолитического звеньев) у больных с компенсированным ХЛС. Следует отметить существенное снижение активности внутрисосудистого свертывания через 4 недели применения пентоксифиллина, на что указывало достоверное уменьшение в кровотоке содержания «продуктов» паракоагуляции: фибриногена Б – на 29,8%, фибрин-мономерных комплексов – на 27,6%, растворимого фибрина – на 33,1%. Антикоагуляционный эффект пентоксифиллина, вероятно, опосредован через его антиагрегационное действие на тромбоциты, а также, по-видимому, связан со снижением выброса тромбо-

Динамика показателей системы гемостаза у больных с компенсированным ХЛС на фоне терапии пентоксифиллином

Таблица 1

Показатели гемостазиограммы	До лечения	После лечения	p-level
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	32,04±1,55	22,63±1,48*	0,008
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	75,93±2,19	69,50±2,62*	0,005
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %	11,10±0,98	17,16±1,00*	0,018
Фибриноген, г/л	3,26±0,20	2,67±0,16*	0,017
Фибриноген Б, г/л	5,50±0,44	3,86±0,68*	0,016
Фибрин-мономеры, г/л	1,99±0,15	1,44±0,10*	0,028
Растворимый фибрин, г/л	2,33±0,25	1,56±0,26*	0,007
Гепарин, мг%	0,25±0,01	0,25±0,02	1,000
Общая фибринолитическая активность, мин.	225,91±16,45	169,55±10,32*	0,008
Продукты деградации, г/л	0,46±0,09	0,25±0,04*	0,015
Фибриноген-гепарин, г/л	2,73±0,17	2,44±0,22	0,260
Агрегация эритроцитов, %	27,28±1,38	18,82±1,02*	0,008

Примечание. * - $p < 0,05$.

цитами в кровотоке в ходе их агрегации ряда факторов (I, III), стимулирующих образование кровяного тромбобластина и тромбина.

Анализируя динамику показателей фибринолитического звена плазменного гемостаза, важно обратить внимание на статистически достоверное увеличение общей фибринолитической активности на 25,0% через 4 недели лечения пентоксифиллином, при этом содержание фибриноген-гепарина достоверно не изменялось. Учитывая отсутствие достоверной динамики со стороны неферментативной фибринолитической активности на фоне проводимого лечения, можно считать, что увеличение общей фибринолитической активности происходило за счет активации ферментативного фибринолиза.

Следует подчеркнуть, что к концу периода наблюдения отмечалось значительное снижение содержания «продуктов» деградации фибриногена и фибрина в кровотоке больных с компенсированным ХЛС – на 45,7% ($p=0,015$), что при условии увеличения ферментативной фибринолитической активности в общем кровотоке можно расценить как компенсаторный ответ локального органного фибринолиза на снижение активности внутрисосудистого свертывания под действием пентоксифиллина.

Необходимо отметить, что в результате применения пентоксифиллина наблюдалось достоверное снижение способности эритроцитов к агрегации на 31,0%, что сопровождалось уменьшением числа эритроцитарных агрегатов в кровотоке больных.

Таким образом, приведенные данные свидет-

ельствуют о том, что пентоксифиллин оказывал воздействие и на сосудисто-тромбоцитарный и на плазменный гемостаз у больных с компенсированным ХЛС. Однако лишь выраженное антиагрегационное действие пентоксифиллина на тромбоцитарный гемостаз носило первичный характер, все остальные выявленные эффекты препарата были компенсаторно-опосредованными. Причем, влияние пентоксифиллина выражалось не только количественной динамикой показателей гемостазиограммы, но и приводило к изменению качественной характеристики состояния системы гемостаза. Описанные сдвиги позволили прийти к заключению, что в результате лечения пентоксифиллином состояние системы гемостаза у больных с компенсированным ХЛС характеризовалось наличием хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) в стадии компенсации, тогда как у больных этой группы, получавших только базисную терапию, диагностировался ДВС-синдром в стадии умеренной декомпенсации.

Особого внимания заслуживает анализ динамики показателей системы гемостаза на фоне применения пентоксифиллина у больных с декомпенсированным ХЛС (табл. 2). Следует отметить, что у больных этой группы к концу периода наблюдения отмечались достоверные изменения лишь со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 27,9% и увеличение способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации на 30,9%. При этом выраженный антиагрегационный эффект пентоксифиллина не вызывал снижения высокой потенциальной спо-

Динамика показателей системы гемостаза
у больных с ХЛС и ХСН на фоне терапии пентоксифиллином

Таблица 2

Показатели гемостазиограммы	До лечения	После лечения	p-level
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	26,14±1,55	18,86±1,00*	0,001
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	73,84±2,41	70,70±2,79	0,116
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %	10,86±1,11	14,21±0,83*	0,043
Фибриноген, г/л	2,93±0,15	2,57±0,11	0,168
Фибриноген Б, г/л	4,83±0,46	4,87±0,55	0,722
Фибрин-мономер, г/л	1,98±0,15	2,07±0,19	0,637
Растворимый фибрин, г/л	2,01±0,16	1,67±0,16	0,071
Гепарин, мг%	0,18±0,01	0,20±0,01	0,068
Общая фибринолитическая активность, мин.	302,64±13,50	272,71±12,70	0,063
Продукты деградации, г/л	0,23±0,02	0,23±0,03	0,465
Фибриноген-гепарин, г/л	2,35±0,18	2,91±0,53	0,366
Агрегация эритроцитов, %	20,84±1,30	17,91±1,02	0,068

Примечание. * – $p < 0,05$.

способности тромбоцитов к агрегации при наличии в кровотоке индукторов агрегации. В связи с сохранением высокой функциональной активности тромбоцитов все остальные изучаемые показатели в результате лечения пентоксифиллином статистически достоверно не изменялись, что указывало на отсутствие компенсаторных реакций со стороны других звеньев системы гемостаза, несмотря на проводимое лечение.

Важно подчеркнуть, что у всех обследованных больных, получавших базисную терапию, к концу периода наблюдения не было отмечено статистически достоверного изменения ни одного из изучаемых показателей системы гемостаза и реологии крови, независимо от наличия ХСН.

Выводы. Представленные данные демонстрируют целесообразность включения пентоксифиллина в схему лечения больных с ХОБЛ и компенсированным ХЛС с целью коррекции нарушений микрогемодикуляции и предотвращения развития ХСН. Однако у больных с ХЛС и ХСН ограниченный характер корригирующего воздействия пентоксифиллина на состояние системы гемостаза свидетельствовал о необходимости дополнительной гемостазиологической защиты

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость пентоксифиллина, случаев отмены препарата не было.

Литература

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Претромботическое состояние. тромбоз и его профилактика. – Москва-Амстердам: «Зеркало-М». – 1999. 297 с.
2. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. – М.: «Нью-Диамед». – 2004. – 139 с.
3. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. – М., – 1999. 462 с.
4. Соколов Е.И., Попкова А.М., Медведев С.Н. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите. // *Кардиология*. 1996; 5: 59-62.
5. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1996. 351 с.

Influence pentoxifylline on parameters of system of a hemostasis and a hemorheology at patients with chronic pulmonary heart

A.I.Chesnikova, V.P.Terentiev, I.N.Koshenskaya

Rostov State medical University, Rostov-on-Don

Key words: chronic pulmonary heart, system hemostasis, microhemocirculation, syndrome disseminated intravascular coagulation.

With the purpose of studying influence pentoxifylline on parameters of system of a hemostasis and a hemorheology at patients with chronic pulmonary heart (CPH) it is surveyed in dynamics(changes) of 62 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 1 group - 30 patients with COPD and CPH the compensated, 2 group - 32 patients with COPD, CPH and chronic heart failure (CHF). Ill first subgroups of each group within 4 weeks received traditional (basic) therapy, ill second subgroups, besides traditional therapy, received pentoxifylline in a daily dose of 0,6. Before treatment defined parameters initial hemostasis, a plasma (secondary) hemostasis, and also hemorheologies. As a result of research it fixed, that application pentoxifylline at patients with compensated CPH was accompanied not only positive dynamics of the majority of parameters system of a hemostasis, but also resulted in change of the qualitative characteristic of a condition of system of a hemostasis - to development of the compensated stage of a chronic syndrome disseminated intravascular coagulation. At patients with CPH and CHF on a background of therapy pentoxifylline authentic changes only from the party initial hemostasis, that specified necessity of well-timed purpose of a preparation the patient with COPD and CPH before occurrence of attributes of development CHF were marked.