

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ РОЗЧИНІВ РЕОЛОГІЧНО-МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДІЇ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ

**А.В. Старіков, Л.В. Баронська, А.К. Петров**

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

**Резюме. Мета.** Дослідити вплив розчинів латрену, ксилату та реосорбілакту на показники системи гемостазу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 46 хворих з гемостазиопатіями, що виникли на тлі синдрому ендогенної інтоксикації. Визначали показники системи гемостазу до та після курсу лікування препаратом.

**Результати.** Визначено, що найбільший гіпокоагуляційний ефект має розчин латрену, а найменший вплив на систему гемостазу має ксилат.

**Висновки.** З метою корекції системи гемостазу доцільно застосовувати лише розчини латрену та реосорбілакту.

**Ключові слова:** латрен, реосорбілакт, ксилат, система гемостазу.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ РАСТВОРОВ РЕОЛОГИЧЕСКИ-МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

**А.В. Стариков, Л.В. Баронская, А.К. Петров**

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», Киев

**Резюме. Цель** – исследовать влияние латрена, ксилата и реосорбилакта на показатели системы гемостаза.

**Материалы и методы.** Обследовано 46 пациентов с гемостазиопатиями, которые возникли на фоне синдрома эндогенной интоксикации. Исследовали показатели системы гемостаза до и после курса лечения препаратом.

**Результаты.** Установлено, что наибольший гипокоегуляционный эффект у раствора латрена, а наименьшее влияние на систему гемостаза имеет ксилат.

**Выводы.** С целью коррекции системы гемостаза целесообразно применять только растворы латрена и реосорбилакта.

**Ключевые слова:** латрен, реосорбилакт, ксилат, система гемостаза.

# THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF IMPACT OF SOLUTIONS WITH RHEOLOGICAL AND MICROCIRCULATORY EFFECT ON THE SYSTEM OF HEMOSTASIS

A.V. Starikov, L.V. Baronskaya, A.K. Petrov

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Summary. Aim** – to investigate the effect of lattrin, ksilat and reosorbilakt on hemostatic parameters.

**Materials and methods.** The study involved 46 patients with violation of the hemostatic system, that have arisen due to endogenous intoxication. Was investigation the hemostasis parameters before and past of the treating curs by solution.

**Results.** The maximum hipocoagulation effect have a solution of latren, but minimum influence on the hemostasis parameters have a ksilat.

**Conclusions.** In order to correct the hemostatic system appropriate to apply only solutions lattrin and reosorbilakt.

**Key words:** latren, reosorbilact, ksilat, system of hemostasis.

Патогенетичним механізмом ендогенної інтоксикації різного генезу є: генералізоване порушення мікроциркуляції, що провокується каскадним вивільненням біологічно активних продуктів з активованих клітинних елементів (макрофагів); домінування катаболічних процесів, порушення транспорту та утилізації кисню тканинами, що призводить до накопичення недоокислених продуктів обміну, у тому числі, маркеру анаеробного метаболізму – лактату [1].

На різні види стресу система гемостазу відповідає універсальною реакцією – підвищенням зсідання крові та посиленням фібринолізу. При будь-якому пошкодженні до кровотоку надходять активатори плазміногену – плазмовий, судинний, тканинний та протеолітичні ферменти [2].

Фібриноген, попередник фібрину, є маркером гострої фази відповіді на пошкодження. Його концентрація в плазмі часто зростає у хворих, що знаходяться у критичному стані.

Активация фібринолізу є однією з проявів реакції організму на стрес. При болі в крові відмічається підвищена концентрація гістаміну, брадикініну, калідину, катехоламінів, вазопресину, що впливають на виділення активатору плазміногену, а також зміни кислотно-лужного балансу [3].

Гіперактивация тромбоцитів, підвищення тромбогенної активності судин, а також виснаження фібринолітичної системи при болі можуть призвести до розвитку ДВЗ-синдрому крові через порушення органної мікроциркуляції.

Суттєвим моментом інтенсивної терапії хворих, що знаходяться у реактивно-токсичній стадії ендогенної інтоксикації є попередження розвитку стадії токсемії. Для цього застосовується контрольована гемодилуція.

Завдяки їй відбувається покращення реологічних властивостей крові, нормалізується співвідношення в'язкості/ гематокрит, покращується газообмін шляхом підвищення дифузії кисню, знижується концентрація продуктів порушеного метаболізму, вазоактивних речовин тощо. Кристалоїдні розчини, за допомогою яких досягається ефект гемодилуції, не завжди ефективно впливають на агрегаційні властивості крові та систему фібринолізу, особливо у стадії порушення мікроциркуляції та шоку. Тому, з метою впливу на активовану систему гемостазу застосовують препарати, що мають реологічно-мікроциркуляторну дію, активно впливають на її агрегаційні властивості та кислотно-лужний баланс крові [3].

На сьогоднішній день в Україні зареєстровано декілька інфузійних розчинів з реологічно-мікроциркуляторною дією. Широко застосовуються, наприклад, реосорбілакт, латрен та ксилат.

Запропонований для використання препарат латрен показав себе досить ефективним засобом для поповнення об'єму циркулюючої крові, запобігання розвитку мікроциркуляційних розладів. Активний компонент препарату – пентоксифілін, – є периферичним вазодилататором групи пуринів. Дані з анотації свідчать, що цей препарат покращує мікроциркуляцію, реологічні та дезагрегаційні властивості, інгібує фосфодіестеразу, приводить до зростання циклічної 3,5-АМФ у гладеньком'язових клітинах судин та тромбоцитах. У зв'язку з цим виникає відповідний інтерес в оцінці гемокоагуляційних властивостей розчину латрену у пацієнтів з ендотоксикозом і гемокоагуляційними порушеннями [4].

Ксилат належить до групи багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і, таким чином, має гемодинамічну та осмодіуретичну дію. Основними діючими речовинами в препараті є ксиліт і натрію ацетат. Ксиліт – це п'ятиатомний спирт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається в загальний метаболізм, 80% якого засвоюється в печінці і накопичується у вигляді глікогену, решта ксиліту засвоюється тканинами інших органів. Вважається, що ксиліт має більшу антикетогенну, азотзберігаючу дію, ніж глюкоза, і є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом, діє антикетогенно та ліпотропно. Натрію ацетат належить до залужнюючих засобів сповільненої дії. Він викликає накопичення основ за рахунок метаболізації забуферованого препарату і показаний при різних видах метаболічного ацидозу [5]. Таким чином, ксилат доцільно застосовувати хворим на цукровий діабет у стадії декомпенсації, а також при станах, що супроводжуються метаболічним ацидозом.

Реосорбілакт має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну, залужнюючу дію. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. У печінці сорбітол спочатку перетворюється на фруктозу, яка у подальшому перетворюється на

глюкозу, а потім – на глікоген. Частина сорбітолу використовується для термінових енергетичних потреб, інша частина відкладається як запас у вигляді глікогену. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин [6].

Враховуючи вищенаведене, **метою** роботи було дослідження впливу цих інфузійних розчинів на показники системи гемостазу для визначення можливості корекції тромбофілічних станів, що викликані ендогенною інтоксикацією.

**Матеріали і методи досліджень.** Обстежено кров 46 хворих із периферичними ангіопатіями та проявами ендогенної інтоксикації для виявлення впливу розчинів реологічно-мікроциркуляторної дії на систему гемостазу. Дослідження проводили до та після курсу застосування цих препаратів, що складав 4–6 введень у дозі 400 мл на добу. Інфузія латрену була обумовлена інтоксикацією, що призводила до централізації кровообігу, вираженого периферичного спазму судин і, як наслідок, до порушення периферичної мікроциркуляції та збільшення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Це, у свою чергу, могло викликати ризик виникнення життєвонебезпечних тромбофілій. До інтенсивної терапії хворим з клінічними проявами ангіопатії та синдрому ендогенної інтоксикації на тлі некомпенсованого перебігу цукрового діабету і наявності кетоацидозу було включено розчин ксилату. Розчин реосорбілакту включали до схеми терапії хворих на атеросклеротичне ураження судин нижніх кінцівок без виражених проявів централізації кровообігу.

Для оцінки функціонального стану системи гемостазу виконували коагулологічне дослідження, яке включало: визначення концентрації фібриногену (КФ) гравіметричним методом, протромбінового часу (ПЧ) за Quick, активованого парціального тромбoplastинного часу (АПТЧ), аутокоагуляційного тесту, протромбінового індексу (ПТІ), часу рекальцифікації плазми (ЧРП), агрегації тромбоцитів до АДФ. Для оцінки фібринолітичної активності плазми крові визначали Хагеман-залежний еуглобуліновий лізис (ХПа-ЕЛ) [7]. Клінічну ефективність препаратів реологічно-мікроциркуляторної дії оцінювали за зміною кольору та температури шкірних покривів верхніх та нижніх кінцівок.

Для аналізу отриманих результатів використовували методи варіаційної статистики: для порівняння середньоарифметичних значень виборок використовували критерій Стьюдента (при відповідності вибірки закону Гауса та кількості досліджень понад 15) і Мана-Уїтні для непов'язаних виборок (коли розподіл не відповідав закону Гауса, або кількість варіантів у вибірці становила менше 15); критерію знаків для пов'язаних виборок у разі їх рівності. Для обрахування коефіцієнтів кореляції використовувалися методи Спірмена та Пірсона [8].

**Результати та їх обговорення.** Перед початком досліджень у пацієнтів, яким призначався розчин латрену, було виявлено ознаки гіперкоагуляції, так як майже всі показники системи гемостазу виходили за межі референтного інтервалу (PI).

При дослідженні показників системи гемостазу після проведення курсу лікування (табл. 1) було відмічено достовірне ( $p < 0,05$ ) подовження показників ПЧ на 46,8% та зменшення кількості фібриногену на 51,3%, показника Хагеман-залежного фібринолізу на 50,9% і агрегації тромбоцитів до АДФ на 27,7%, а також недостовірне подовження показника АПТЧ на 13,7%. Подовження показників ПЧ та АПТЧ може свідчити про гіпокоагуляційний ефект препарату. Зменшення концентрації фібриногену обумовлено тимчасовою гемодилуцією та зменшенням інтоксикації.

Скорочення часу фібринолізу свідчило про активацію плазмінової системи під впливом застосованого інфузійного засобу, а зниження агрегації тромбоцитів – про покращення реологічних властивостей крові внаслідок застосування латрену.

Після введення однієї дози латрену (400 мл) клінічний стан хворих не змінювався, але після введення 4–6 доз було відмічено покращення периферичної мікроциркуляції, що проявлялось потеплінням та порозовінням шкірних покривів, зменшенням проявів ендогенної інтоксикації та нормалізацією параметрів центральної гемодинаміки.

Таблиця 1

**Показники системи гемостазу до та після введення латрену,  
M± m, n=20**

Період спостереження Показники системи гемостазу	До інфузії	Після інфузії	PI 2σ (n=20)
Фібриноген, г/л	12,3±2,2	6,0±0,2*	1,4–5,2
ПЧ, с	11,1±0,7	16,3±0,4*	17,6–24,3
АПТЧ, с	29,1±0,5	33,1±0,8	24,2–38,0
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	12,3±2,2	6,0±0,2*	7,3–14,7
Агрегація тромбоцитів до АДФ,%	48,8±2,7	35,2±1,2*	40,2–60,6

*Примітка.* \* – Різниця достовірна між середніми значеннями аналогічних показників дослідних груп ( $p < 0,05$ ).

Отже, можливо зробити висновок про доцільність застосування латрену у комплексній інфузійно-детоксикаційній терапії, що сприяє покращенню клінічного стану хворих з ендогенною інтоксикацією у хворих з атеросклерозом нижніх кінцівок.

При дослідженні показників системи гемостазу до та після лікування розчином ксилату було відмічено (табл. 2) лише достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення кількості фібриногену на 17%, що обумовлено тимчасовою гемодилуцією та застосуванням детоксикаційної терапії.

Після введення однієї дози препарату клінічний стан хворого майже не змінювався, лише відмічалось зменшення тахіпное. Після курсу лікування із застосуванням 4–6 доз ксилату було виявлено позитивний клінічний ефект, що проявлявся нормалізацією частоти дихання, температурних показників, кількості лейкоцитів та відсутністю в сечі кетонових тіл і покращенням периферичної мікроциркуляції.

Таблиця 2

**Показники системи гемостазу до та після введення ксилату,  $M \pm m$ ,  $n=14$**

Період спостереження	До інфузії препарату	Після застосування ксилату	PI 2σ n=20
Показники системи гемостазу			
ПТІ, %	94,1±2,2	92,0±0,2	81,3–108,3
ЧРП, сек.	84,4±0,8	81,2±0,4	61,7–117,3
Фібриноген, г/л	3,2±0,6	2,2±0,8*	1,4–5,2
АПТЧ, сек.	30,6±2,2	34,2±0,3	24,2–38,0

*Примітка.* \* – Різниця достовірна між середніми значеннями аналогічних показників дослідних груп ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при курсовому застосуванні (4–6 введень) ксилат суттєво не впливає на систему гемостазу. Його введення доцільне лише у комплексі інфузійно-детоксикаційної терапії для лікування декомпенсованих станів цукрового діабету в якості метаболічної корекції, при наявності супровідної інфузійної терапії.

Дослідження показників системи гемостазу при курсовому застосуванні реосорбілакту наведено у табл. 3.

При дослідженні показників системи гемостазу було відмічено достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення ПТІ на 15%, ЧРП – на 6% та недостовірне подовження показника АПТЧ на 17%, а концентрація фібриногену не змінилась.

Подовження показників АПТЧ, скорочення ЧРП та зменшення ПТІ може свідчити про гіпокоагуляційний ефект від проведеної терапії, що містила 4-6 доз реосорбілакту.

Після проведеного курсу лікування у хворих зменшились прояви тромбофлебіту (почервоніння та біль по ходу судин нижньої кінцівки),

**Показники системи гемостазу до та після введення реосорбілакту,  
M± m, n=12**

Період спостереження	До інфузії	Після інфузії	PI 2σ n=20
Показники системи гемостазу			
ПТІ, %	98,2±2,2	82,2±0,3*	81,3–108,3
ЧРП, с	82,4±0,7	74,0±0,4*	61,7–117,3
Фібриноген, г/л	2,8±0,5	2,2±0,8	1,4–5,2
АПТЧ, с	31,4±2,2	36,8±0,3	24,2–38,0

*Примітка.* \* – Різниця достовірна між середніми значеннями аналогічних показників дослідних груп ( $p < 0,05$ ).

нормалізувались концентрація лейкоцитів у периферичній крові та температура тіла.

При введенні 4–6 доз препарату відмічався гіпокоагуляційний ефект, що свідчить про доцільність його застосування у комплексній терапії тромбофілічних станів при атеросклеротичному ураженні судин.

Отже, найбільш суттєвий вплив на показники системи гемостазу має розчин латрену, що вказує на доцільність його застосування у хворих з тромбофілічними станами, які були спровоковані синдромом ендогенної інтоксикації. Через те, що розчин реосорбілакту має менш виражений вплив на гемостаз, його можна використовувати у комплексі із латреном при важких тромбофіліях або окремо при помірних зсувах гемостазіологічного потенціалу крові у бік гіперкоагуляції. Розчин ксилату не впливає на показники зсідання крові і, можливо, його слід застосовувати лише для впливу на етіологічні чинники, що спровокували розвиток гіперкоагуляційного стану.

### Висновки

1. Найбільший вплив на систему гемостазу серед розчинів реологічномікроциркуляторої дії має латрен, що підтверджується достовірним ( $p < 0,05$ ) подовженням показників ПЧ на 46,8% та зменшенням кількості фібриногену на 51,3%, скороченням показника Хагеман-залежного фібринолізу на 50,9% та агрегації тромбоцитів до АДФ на 27,7%.

2. Найменший вплив має ксилат, а достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації фібриногену при їх застосуванні на 17% пояснюється тимчасовою гемодилуцією і зниженням інтоксикації.

3. Установлено, що стійкий клінічний ефект при застосуванні препаратів мікроциркуляторно-реологічної дії настає після проведення

курсу лікування, який включає 4–6 (введень у комплексі інтенсивної інфузійно-детоксикаційної терапії, що виражається у потеплінні та порозовінні шкірних покривів, а одноразове введення препарату не дає стійкого покращення клінічного стану пацієнта.

### Література

1. Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия / Н.И. Гуменюк, С.И. Киркилевский. – К. : Книга плюс, 2004. – 208 с.
2. Инфузионная терапия и парентеральное питание в хирургии / В.В. Бойко, Т.В. Козлова, А.А. Хижняк, В.Е. Мушенко. – Харьков : СИМ, 2011. – 148 с.
3. Интенсивная терапия угрожающих состояний / Под ред. доцента В.А. Корякина и профессора В.И. Страшнова. – СПб. : Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2002. – 288 с.
4. Замятин П.Н. Комплексная инфузионная терапия с использованием препарата латрен в лечении пострадавших с травматическим шоком / П.Н. Замятин, Е.Н. Крутько // Український хімотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 148–149.
5. Використання препарату Ксилат у хворих з некомпенсованим цукровим діабетом / П.Г. Прудіус, В.В. Скомаровський, Л.Ю. Катрук [та ін.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 3. – С. 26–27.
6. Кондрацкий Б.А. Опыт применения в клинической практике комплексного инфузионного препарата реосорбилакт / Б.А. Кондрацкий, В.Л. Новак // Мистецтво лікування. – 2006. – № 1 (26). – С. 34–36.
7. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – [Изд-е 3-е]. – М. : Нью Диамед, 2008. – 292 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [Изд-е 2-е, дополн.]. К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.

УДК 616 15–008.1

## ДОСВІД ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ

**А.В. Старіков, Л.В. Баронська, В.І. Семеняка, А.К. Петров**

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

**Резюме.** *Мета* – обґрунтувати доцільність терапії, яка буде забезпечувати виведення із організму хворого продуктів гемолізу, токсичних метаболітів, нормалізації гемодинамічних показників та відновленню функції печінки та нирок.

**Матеріали і методи.** *Обстежено 16 хворих на гемолітичну анемію. Визначали показники системи гемостазу, біохімічні маркери та концентрацію*