

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГАЛИН ПАВЕЛ ЮРЬЕВИЧ

ГИСТИОТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ
ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Кардиология /14.00.06/

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Я.И.Коц

Оренбург – 1993

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
I.1. Гемостаз в норме и при сердечно-сосудистой патологии	9
I.2. Реология крови в норме и патологии	22
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Клиническая характеристика больных	35
2.2. Методы исследования	38
3. СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	44
3.1. Состояние гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью	44
3.2. Реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью	51
4. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	59
4.1. Изменение гемостаза при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью	59
4.2. Изменение реологических свойств крови при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью	64
5. АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	75
5.1. Изменение гемостаза под влиянием антиагрегантной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью	75
5.1.1. Влияние ибустрина на гемостаз у больных с хронической сердечной недостаточностью	75

5.1.2.	Влияние тиклида на гемостаз у больных с хронической сердечной недостаточностью	80
5.2.	Влияние антиагрегантной терапии на реологию крови у больных с хронической сердечной недостаточностью	85
5.2.1.	Влияние ибустрина на реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью	85
5.2.2.	Влияние тиклида на реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью	91
5.3.	Влияние лечения на центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью	104
6.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	108
	ВЫВОДЫ	122
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
	ЛИТЕРАТУРА	124

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность представляет собой крупную медицинскую проблему, она является наиболее распространенной финальной стадией органических заболеваний сердца. Так, по обобщенным данным, сердечная недостаточность встречается у 40–70 % больных ишемической болезнью сердца и ревматическими пороками сердца (Ольбинская Л.И. и Литвицкий Н.Ф., 1986; Коц Я.И., 1988; Killip T., 1985). Недостаточность сердца развивается почти у всех больных, страдающих кардиомиопатиями (Мухарлямов Н.М., 1990).

Одним из частых осложнений, приводящих к смерти больных или утяжеляющих течение заболевания, являются тромбозы и эмболии, распространенность которых при недостаточности сердца может достигать 70 % случаев (Грицюк А.И., 1973; Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986; Бокарев И.Н., 1992; Heinrich F., Klink K., 1981).

Актуальность исследования. Анализ литературных данных показал, что нет единого мнения о состоянии гемостаза и реологических свойствах крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Следовательно, изучение гистиотромбоцитарных факторов, изменений в системе гемостаза и реологии крови является важным.

Окончательно не выяснен вопрос о влиянии на гемостаз и реологические свойства крови широко применяемых традиционных средств при лечении хронической сердечной недостаточности.

Недостаточно исследованным остается вопрос о необходимости антиагрегантной терапии больных с недостаточностью сердца. Отсутствуют данные о коррекции нарушений в системе гемостаза при сердечной недостаточности с помощью ибустрина и тиклида, не изучено влияние антиагрегантов (ибустрина, тиклида) на реологические свойства крови больных сердечной недостаточностью. Не оцене-

но влияние антиагрегантной терапии больных с недостаточностью сердца на показатели центральной гемодинамики. Все это и составило предмет изучения в настоящей работе.

Цель и задачи работы. Изучить состояние системы гемостаза и реологии крови у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности и оценить их роль в развитии тромботических осложнений и прогрессировании недостаточности сердца, а также разработать рациональные методы коррекции выявленных изменений.

Для достижения поставленной цели у 89 больных с хронической сердечной недостаточностью, вызванной ишемической болезнью сердца, ревматическими пороками сердца и дилатационной кардиомиопатией, изучены:

1. Показатели функциональной активности тромбоцитов (спонтанная агрегация, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов).

2. Состояние гемостаза по данным тромбоэластографии.

3. Реологические свойства крови (вязкость крови, вязкость плазмы, гематокрит).

4. Корреляционные связи между перечисленными показателями, тяжестью заболевания и состоянием центральной гемодинамики.

5. Влияние традиционной терапии недостаточности сердца на показатели гемостаза и реологии крови.

6. Изменение изучаемых показателей вследствие включения в комплексную терапию ингибиторов агрегации тромбоцитов (ибустрина, тиклида).

7. Влияние антиагрегантов (ибустрина, тиклида) на сократительную способность миокарда у обследованного контингента больных в сопоставлении с традиционными методами лечения.

Научная новизна исследования определяется его основными результатами. Выявлены изменения в системе гемостаза и реологии

крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Изучены возможные механизмы, приводящие к развитию синдрома высокой вязкости крови у больных с недостаточностью сердца. Оценено влияние традиционной терапии сердечной недостаточности на изучаемые показатели гемостаза и реологии крови. Впервые показана эффективность антиагрегантной терапии (ибустрина, тиклида) у больных с хронической сердечной недостаточностью вне связи с этиологией и в зависимости от тяжести течения. Показано дифференцированное назначение антиагрегантных препаратов с различным механизмом действия (ибустрина, тиклида) в зависимости от состояния первичного гемостаза.

Теоретическое значение работы определяется тем, что в ней обосновано представление о роли нарушений в системе гемостаза и реологии крови в развитии тромботических осложнений и прогрессировании недостаточности сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Практическое значение работы заключается в том, что в ней впервые показана эффективность антиагрегантной терапии (ибустрина, тиклида) больных с сердечной недостаточностью и, таким образом, обосновано представление о ее необходимости для коррекции нарушений в системе гемостаза и реологии крови с целью профилактики тромботических осложнений и снижения смертности.

Показано, что определение показателей гемостаза и реологии крови может быть использовано для оценки состояния больных с сердечной недостаточностью и эффективности проводимого лечения.

Объем и структура работы. Диссертация содержит 151 страниц машинописного текста и состоит из введения, шести глав и выводов, а также библиографического указателя, который включает 252 источника (из них 122 на иностранных языках).

Во введении обосновывается выбор темы, ее актуальность,

определяются объем и задачи исследования.

В первой главе рассматриваются общетеоретические аспекты исследования, делается обзор имеющихся в литературе сведений о системе гемостаза и реологических свойствах крови. Кроме того, обобщаются сведения о характере нарушений гемостаза и реологии крови при различных поражениях сердечно-сосудистой системы. Приводится механизм действия применяемых в настоящей работе антиагрегантных препаратов (ибустрина, тиклида).

Во второй главе описывается контингент больных, рассматриваются методы исследования и математическая обработка материала.

В третьей главе приведен анализ собственных исследований состояния гемостаза и реологии крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.

В четвертой главе показано влияние традиционного лечения хронической сердечной недостаточности на изучаемые показатели гемостаза и реологии крови.

В пятой главе представлены данные о влиянии антиагрегантной терапии (ибустрина, тиклида) на систему гемостаза и реологические свойства крови, а также на сократительную функцию сердца у больных с сердечной недостаточностью.

В шестой главе обсуждаются полученные результаты, которые представлены в выводах.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Одними из причин развития тромботических осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности являются нарушения в системе гемостаза и реологии крови.

2. Выраженность и направленность изменений показателей гемостаза и реологических свойств крови зависят от стадии сердечной недостаточности.

3. Традиционное лечение хронической сердечной недостаточно-

сти не улучшает показатели гемостаза и реологии крови, а, наоборот, способствует усугублению выявленных нарушений.

4. Включение антиагрегантов (ибустрина, тиклида) в комплексное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью значительно уменьшает функциональную активность тромбоцитов и явления гиперкоагуляции крови, а также улучшает реологические свойства крови, уменьшая синдром высокой вязкости крови.

Апробация работы. Результаты исследования докладывались на Областной научно-практической конференции терапевтов (Оренбург, 1992), Международном симпозиуме "Ибустрин в кардиологии" (Москва, 1992), Областной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Оренбуржья (Оренбург, 1993).

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы. Результаты проведенных исследований используются в лечебной и диагностической работе МСЧ ПО "Оренбурггазпром".

Работа выполнена в клинике кафедры внутренних болезней № I Оренбургского государственного медицинского института на базе МСЧ ПО "Оренбурггазпром".

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I.I. Гемостаз в норме и при сердечно-сосудистой патологии

Система гемостаза – система организма, функциональной особенностью которой являются: с одной стороны, предупреждение и остановка кровотечения путем поддержания структурной целостности стенок сосудов и быстрого локального тромбообразования последних при повреждениях, а с другой стороны, сохранение крови в жидком состоянии и ее объема в кровеносном русле при постоянном транспиллярном переходе тканевой жидкости и плазмы (Баркаган Э.С., 1988; Иванов Е.П., 1991).

Реализуется гемостаз в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами: стенками кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментными системами (Баркаган Э.С., 1988).

Различают два основных механизма гемостаза. Первый механизм – микроциркуляторный, сосудисто-тромбоцитарный, или первичный механизм гемостаза. Непосредственно участвуют в этом процессе тромбоциты и сосудистый эндотелий, реакции между которыми проходят в микроциркуляторном русле. Вторым механизмом гемостаза – макроциркуляторный, гемокоагуляционный, вторичный. Как правило, начинается на основе первичного и следует за ним. Его реализует система свертывания крови, способствующая активации гемокоагуляционного потенциала и свертыванию крови (Кузник Б.И. и соавт., 1975; Чернух А.М. и соавт., 1984; Фермиллен Ж., Ферстрате М., 1986; Иванов Е.П., 1991; Copley A.L., 1979; Mustard J. et al., 1984).

Тромбоцитам отводится ведущая роль в реализации первичного гемостаза, они выполняют роль клеточных триггеров в изменении

агрегатного состояния крови и формировании тромбов (Гаврилов О.К., 1981; Фермилен Ж., Ферстрате М., 1986; Баркаган З.С., 1988).

Наибольший интерес с точки зрения тромбоцитарного гемостаза представляет механизм агрегации тромбоцитов.

Агрегации тромбоцитов предшествует стадия их активации: изменение формы от дисковидной к сферической и образование псевдоподий (Born G.V.R., 1962, 1970; Allen R.D. et al., 1979).

Активация тромбоцитов начинается при взаимодействии агрегантов с рецепторами плазматической мембраны, вследствие чего из внутриклеточных депо высвобождается Ca^{2+} (Ardlie N.G., 1980).

Ионы Ca^{2+} являются важным внутриклеточным регулятором, и повышение их концентрации в цитоплазме играет ключевую роль в определении функциональной активности тромбоцитов, связанной с агрегацией тромбоцитов и реакцией высвобождения (Ardlie N.G., 1982; Detwiler T.C., 1978).

При увеличении содержания Ca^{2+} в цитоплазме вместе с кальмодулином активируется легкая цепь киназы миозина и последний фосфорилируется. Фосфорилированный миозин взаимодействует с актином и способствует возникновению внутреннего сократительно-расслабляющего феномена; тромбоцит из дисковидной формы трансформируется в шиповидно-сферическую (Бокарцев П.Д., 1987; Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986).

Именно в таких преобразованных формах тромбоциты взаимодействуют друг с другом, формируют агрегаты и выбрасывают содержимое гранул (Allen R.D. et al., 1979; Patscheke H., 1979).

На мембране тромбоцита расположено несколько специфических рецепторов; после образования комплекса агонист-рецептор внутрь клетки передается сигнал. Представляется, что все агонисты действуют однотипно: активируют фосфатазу, которая мобилизует Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму (Ферстрате М., Ферми-

лен Ж., 1986). Среди различных рецепторов тромбоцитов некоторые представляют собой интерес для агрегации и ингибирования, например, рецепторы к тромбину, АДФ, фибриногену, коллагену и простагландинам.

В роли кофакторов агрегации выступают белки, имеющие фибриллярную структуру, в частности, фибриноген и коллаген (Лакин К.М. и соавт., 1974; Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986).

По имеющимся представлениям, агрегация тромбоцитов определяется действием двух факторов: индукторами агрегации и антиагрегационными механизмами (Лакин К.М. и соавт., 1974; Fuster V., Chesebro J., 1981; Weiss H., 1982; Packham M., 1983).

Агрегацию кровяных пластинок вызывают различные по своей химической природе вещества: тромбин, коллаген, АДФ, катехоламины, простагландины G_2 и H_2 , арахидоновая кислота, тромбоксан A_2 , фактор активации тромбоцитов (ФАТ), серотонин, вазопрессин, мочевая кислота, растворимые комплексы фибрин-фибриногенового происхождения, жирные кислоты и др. (Лакин К.М. и соавт., 1974; Кузник Б.М., Скипетров В.П., 1975; Packham M.A., 1978; Mustard J. et al., 1984; Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986; Иванов Е.П., 1991).

Большинство из индукторов агрегации тромбоцитов появляются или активируются в крови вследствие трех основных патологических процессов: повреждение тканей и сосудистой стенки, активации тромбоиновой системы и нарушения гемодинамики. Каждый из приведенных индукторов имеет свои особенности в механизмах вызываемой агрегации тромбоцитов.

Такие вещества, как АДФ, серотонин, адреналин, вазопрессин, являются слабыми агрегирующими агентами, они вызывают деформацию и первичную агрегацию, носящую обратимый характер. А такие мощные индукторы агрегации, как тромбин, коллаген, тромбоксан A_2 ,

стимулируют все фазы агрегации и делают последнюю необратимой (Исмаилов Ш.И. и соавт., 1981; Павлов Н.А., 1987; Mustard J. et al., 1980; Packham M., 1983; Carter A. et al., 1985). Гемодинамические факторы (сдвиговые напряжения крови), как правило, вызывают лишь обратимое изменение формы тромбоцитов, реже их первичную агрегацию (Маркосян Р.А., 1986; Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986; Packham M., 1983).

Степень агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения (выброса содержимого гранул в окружающую среду) зависит от природы агрегирующего агента и его дозы. Например, АДФ в низких концентрациях вызывает изменение формы тромбоцитов и агрегацию без реакции высвобождения (первая волна агрегации), которая может быть полностью обратимой за счет процесса дезагрегации тромбоцитов. При высоких концентрациях АДФ наблюдаются вторая волна агрегации и реакция высвобождения.

Вторая фаза агрегации связана с реакцией высвобождения (Niewiarowski S., 1981). Под влиянием высоких концентраций слабых агонистов и низких концентраций сильных агентов из тромбоцитов высвобождаются вещества, содержащиеся в плотных гранулах: АДФ, серотонин, адреналин, ионы Ca^{2+} (реакция высвобождения 1). Высокие концентрации коллагена и тромбина инициируют освобождение веществ из α -гранул и лизосом: антигепариновый фактор 4, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста и др. (реакция высвобождения 2) (Козлов В.К. и соавт., 1979; Holmsen H., 1975; Gaetano G., 1981). Реакция высвобождения необходима для формирования тромбоцитарной пробки, спазма сосудов и ускорения процесса свертывания крови.

В результате взаимодействия тромбоцитарных и плазменных факторов в зоне гемостаза образуется тромбин, малые дозы которого резко усиливают и завершают процесс агрегации и одновременно

инициируют свертывание крови, вследствие чего тромбоцитарный сгусток армируется фибрином, приобретает большую плотность, подвергается ретракции (Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986; Баркаган З.С., 1988; Weiss H., 1982; Packham M., 1983).

Важную роль в регуляции тромбоцитарного гемостаза играют производные арахидоновой кислоты, освобождаемой из мембранных фосфолипидов тромбоцитов и сосудистой стенки вследствие активации фосфолипаз (Rao G.H.R. et al., 1978). Свободная арахидоновая кислота может окисляться двумя ферментами: циклооксигеназой и липооксигеназой (Hamberg M. et al., 1974; Samuelsson B., 1976).

Под влиянием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются эндопероксиды (Hamberg M., 1975), из них в тромбоцитах под влиянием тромбоксан-синтетазы Tx A_2 , а в сосудистой стенке под влиянием простациклин-синтетазы – простациклин. Нарушение образования Tx A_2 и простациклина оказывает выраженное влияние на агрегационную способность тромбоцитов. Тромбоксан A_2 , а также другие метаболиты арахидоновой кислоты – эндопероксиды, являются мощными индукторами агрегации тромбоцитов. Простациклин, синтезируемый в эндотелиальных клетках сосудов, обладает мощным антиагрегационным воздействием на тромбоциты (Балуда В.П., 1982; Исмаилов Ш.И. и соавт., 1981; Малая Л.Т. и соавт., 1986; Павлов Н.А., 1987; Mustard J. et al., 1980; Weiss H.J., 1982).

По данным S.Moncada et al. (1978), механизмы простагландиновой регуляции тромбоцитарного гемостаза является ведущим в развитии адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов.

Помимо влияния на тромбоциты, тромбоксан A_2 оказывает сильное вазоконстрикторное действие, а простациклин – сосудорасширяющее (Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986).

В агрегацию тромбоцитов вовлекаются по крайней мере три различных пути. Первый обусловлен выделением АДФ, во второй вовлечены эндопероксиды простагландинов и тромбоксан A_2 . Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) предположительно считают возможным медиатором третьего пути агрегации тромбоцитов. ФАТ вызывает агрегацию тромбоцитов и реакцию выделения из плотных телец и α -гранул у человека только в присутствии ионов Ca^{2+} и метаболической энергии, но не зависит от АДФ и арахидоната (Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986; Самаль А.Б. и соавт., 1990; Packham M.A., 1977; Gaetano G., 1981).

Дезагрегация тромбоцитов и их возвращение к первоначальной форме является следствием повторного повышения концентрации ионов Ca^{2+} . Это происходит благодаря фосфорилированию Ca^{2+} -связывающего белка ц. АМФ и протеинкиназой. Повышение концентрации ц. АМФ в тромбоцитах происходит под действием аденилатциклазы, которая активируется простациклином, и в меньшей степени ПГЕ₂, ПГД₂ и ПГФ₂ (Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986).

Таким образом, внутрисосудистая агрегация кровяных пластинок определяется действием двух факторов: индукторами агрегации и антиагрегационными механизмами (Лякин К.М. и соавт., 1974; Fuster V., Chesebro J., 1981; Weiss H., 1982; Packham M., 1983).

Помимо выполнения тромбоцитами адгезивно-агрегационной функции, они имеют важное значение для свертывания крови. В плазме крови концентрация факторов свертывания относительно низка, чтобы наступила коагуляция, но взаимодействие этих факторов значительно ускоряется при их адсорбции и концентрации на поверхности. Такой сорбирующей поверхностью служат тромбоциты, на которых протекает большинство поверхностно катализируемых реакций коагуляции. Вследствие тромбоцитарной сорбции факторов свер-

тывания и их концентрации на мембране можно получить локально и очень быстро наибольшее количество тромбина (Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986; Баркаган З.С., 1988; Иванов Е.П., 1991).

По мнению З.С.Баркагана (1988), тромбоциты, благодаря этим особенностям, наиболее существенно влияют на интенсивность и скорость локального свертывания в зоне тромбообразования, а не на процесс свертывания крови вообще.

Функциям тромбоцитов при сердечно-сосудистой патологии посвящены многочисленные исследования.

По современным представлениям, тромбоциты принимают активное участие в патогенезе атеросклероза (Лусов В.А. и соавт., 1980; Чазов Е.И., 1982; Белоусов Ю.Б., 1986; малая Л.Т. и соавт., 1986; Ross R. et al., 1974; Gaetano G., 1981).

Гипотеза развития атеросклероза "в ответ на повреждение" предполагает, что инициальные факторы, приводящие к атеросклеротическим образованиям, представлены различными видами химического или механического повреждения эндотелия артерии (Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986).

В местах нарушения целостности эндотелия происходит адгезия тромбоцитов с последующей их агрегацией (Packham M. et al., 1968; Bouvier C.A., 1975; Hirsch E., Lazzarini R., 1977). Из тромбоцитов выделяются биологически активные вещества и митогенный фактор кровяных пластинок, или тромбоцитарный фактор роста, инфильтрирующий стенку сосуда. Этим фактором обусловлена миграция гладкомышечных клеток в интиму с последующей пролиферацией в ней этих клеток (Spaet H. et al., 1974; Haust M.D., 1975; Ross R. et al., 1974, 1976; Harker L. et al., 1978). Гладкомышечные клетки образуют материал для соединительной ткани: фибриллы коллагена, эластические волокна и протеогликаны. Они занимают ключевую позицию в образовании атеромы. Вследствие измене-

ний эндотелия сквозь сосудистую стенку проникают холестерин-содержащие липопротеины. Все это приводит к формированию атеросклеротической бляшки (Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986).

При атеросклерозе нарушается простациклин-тромбоксановый баланс. Способность пораженных атеросклерозом сосудов (в том числе коронарных) синтезировать простациклин резко снижена по сравнению с нормальными сосудами, особенно в области атеросклеротических бляшек, что отражается усилением функциональной активности тромбоцитов (Moncada S. et al., 1980; Gaetano G., 1981; Mehta J., 1985; Gryglewski R. et al., 1986).

Значение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в становлении и прогрессировании ИБС обусловлено его важнейшей ролью в развитии тромбоза и спазма коронарных артерий, а также тесным взаимодействием с другими факторами атерогенеза.

У больных со стенокардией отмечено увеличение адгезивности тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудистой стенки, что может быть одним из пусковых механизмов в развитии пристеночного тромбоза коронарных артерий (Azner J. et al., 1979).

Исследования тромбоцитарного гемостаза у больных со стенокардией выявили повышение агрегации тромбоцитов, наличие в ряде случаев спонтанной агрегации, повышение чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации (Люсов В.А. и соавт., 1972, 1973; Королева С.А., 1975; Халфен Э.Щ. и соавт., 1976; Павлищук С.А., 1978; Соколов Е.И. и соавт., 1986; Сеницын В.Е. и соавт., 1987; Коваленко В.М. и соавт., 1991; Кириченко Л.Л. и соавт., 1993; Frishman et al., 1976; Weiss H., 1980; Gaetano G., 1981; Mehta J., Mehta P., 1981).

В.А.Люсов и соавт. (1992) выявили у больных с различными формами ИБС существование "лейкоцитзависимой" регуляции тромбоцитарного звена гемостаза, которая реализуется путем как усиле-

ния, так и торможения функциональной активности тромбоцитов.

Длительная обратимая и особенно необратимая агрегация форменных элементов крови при коронарной недостаточности может привести к формированию тромба в просвете коронарных сосудов сердца (Литвицкий П.Ф. и соавт., 1983; Moncada S., Vane I., 1979; Mehta J., Mehta P., 1981).

Тромбоцитарные агрегаты, вызывая эмболизацию коронарных сосудов, способствуют не только развитию ишемии, но и возникновению фатальных нарушений ритма и внезапной смерти (Чазов Е.И., 1974; Люсов В.А. и соавт., 1989; Feldman R., 1987).

Большое значение в развитии спазма коронарных артерий при- дается нарушению простациклин-тромбоксанового баланса. Это мнение подтверждается в ряде исследований, в которых обнаружено увеличение концентрации стабильного катаболита тромбоксана A_2 - тромбоксана B_2 в крови у больных стенокардией, особенно вазоспастической, в то время как содержание простациклина и других вазодилататоров снижено (Соколов Е.И. и соавт., 1986; Малая Л.Т. и Ладный А.И., 1990; Nowak J. et al., 1980; Hirsh P. et al., 1981; de Boer et al., 1982; Kuzuya T. et al., 1982).

Наряду с нарушением функции тромбоцитов при ИБС выявляют гиперкоагуляцию, обусловленную депрессией ферментативной и ко- ферментативной активности крови, в том числе в коронарной систе- ме, падением содержания антитромбина 3, высокой антигепариновой активностью крови и тромбоцитов, качественными и количественны- ми изменениями фибриногена и других плазменных факторов (Чазов Е.И., 1966; Лукомский П.Е. и соавт., 1971; Люсов В.А., 1974; Андреев Г.В., 1974, 1978; Гавридов О.К., 1981; Соколов Е.И. и соавт., 1986; Моисеев С.И., 1988; Goldenfarb et al., 1971; O'Brien J., 1974; Jue R. et al., 1976).

Ю.П.Кошкин и соавт. (1991) предположили, что свертывающая

система крови является важным звеном реализации наследственной предрасположенности к ИБС.

При изучении системы гемостаза у больных гипертонической болезнью установлено повышение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов и признаки гиперкоагуляции крови (Межлумян А.Г. и соавт., 1989; Ена Я.М. и Дидковская Л.А., 1991; Атаханов Ш.Э. и соавт., 1992; Козловский В.И. и соавт., 1992).

Одним из характерных механизмов развития артериальной гипертонии является снижение биосинтеза простациклина наряду с повышением образования тромбоксана A_2 (Марков Х.М., 1989).

Исследование гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью вызывает большой научно-практический интерес, поскольку известно, что одними из наиболее частых осложнений при данной патологии являются тромбозы и эмболии. По данным различных авторов, частота тромбозов у больных с недостаточностью сердца может достигать 70 % случаев (Смоленский В.С., 1959; Чазов Е.И., 1966; Инькова Т.М. и соавт., 1968; Панченко В.М., 1970; Савельев В.С. и соавт., 1972; Грицюк А.И., 1973; Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986; Бокарев И.Н., 1992; Heinrich F., Klink K., 1981).

Ранее проводившиеся исследования по изучению тромбоцитарного звена гемостаза у больных хронической сердечной недостаточностью выявили нарушения функциональной активности тромбоцитов.

Ю.Б.Белоусов и соавт. (1976) установили у больных с сердечной недостаточностью повышение степени агрегации тромбоцитов и нарушение процессов дезагрегации, причем степень агрегации была выше у лиц с выраженным отеочным синдромом.

В.А.Лысовым и соавт. (1976, 1979) установлено значительное усиление агрегационной способности тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне атеро-

склеротического кардиосклероза и ревматических пороков сердца. Одновременно с этим, у больных с недостаточностью сердца встречалась тромбоцитопатия, проявляющаяся снижением агрегации и реакции тромбоцитов на АДФ и нарушением процесса дезагрегации. Авторы отмечают, что наряду с постоянной готовностью тромбоцитов и эритроцитов к внутрисосудистому тромбообразованию у больных с ХСН, даже при выраженной дистрофии и кахексии, наблюдается гиперкоагуляция крови.

Также отмечено усиление агрегации тромбоцитов у больных с недостаточностью сердца, развившейся на фоне дилатационной кардиомиопатии (Скворцов А.А., 1989).

И.К.Следзевская и соавт. (1992) показали, что при снижении сократительной способности миокарда увеличивается число случаев спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной АДФ, оказываются более нарушенными процессы дезагрегации тромбоцитов, снижается уровень простациклина и повышается - тромбоксана A_2 .

У больных с хронической сердечной недостаточностью выявлены значительные нарушения обмена фибриногена. Установлено повышение в крови содержания фибриногена, продуктов его деградации, высокий уровень комплексных соединений фибриногена-фибрин-мономера с ранними продуктами распада фибриногена, увеличение растворимого фибрина при угнетении активности плазминогена и анти-тромбина 3 (Белоусов Ю.Б., 1977; Лисов В.А. и соавт., 1979; Панченко Е.П., 1981, 1983; Сидорский А.Л., 1985; Rawles et al., 1973).

В работах Ю.Б.Белоусова (1976), В.А.Лисова и соавт. (1976, 1979), Е.П.Панченко (1981, 1983) показано, что у больных с ХСН имеются признаки хронически протекающего синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

М.Б.Мамедов (1978), А.И.Грицюк и соавт. (1976, 1979), В.Б.

Воробьев (1977), Я.И.Коц и соавт. (1985) установили, что у больных с недостаточностью сердца имеются признаки гиперкоагуляции крови, наиболее выраженные при 2_A стадии.

А.Г.Пономарева и В.Б.Воробьев (1978) разделили больных с 3 стадией сердечной недостаточности и показали, что у больных с сухим дистрофическим типом ХСН большинство показателей венозного гемостаза указывают на тенденцию к гипокоагуляции. У больных отеочно-дистрофическим типом регистрировалась отчетливая гиперкоагуляция и угнетение противосвертывающей системы крови.

Я.И.Коц и соавт. (1985) выявили у больных с рефрактерными формами сердечной недостаточности более выраженную тенденцию к гиперкоагуляции крови.

Исследования Д.Метью (1979), М.Б.Мамедова (1978), Я.И.Коца и соавт. (1985) показали, что применение мочегонных у больных с недостаточностью сердца усиливает явления гиперкоагуляции крови. В процессе лечения мочегонными препаратами у больных с ХСН повышалась прокоагулянтная, снижалась гепариновая, тромбиновая и фибринолитическая активность крови (Метью Д., 1979).

М.Б.Мамедовым (1978) показано, что введение строфантина усиливает гиперкоагуляцию. Об этом же говорят и данные Н.И.Олейник и соавт. (1978), установив укорочение времени свертывания крови и значительное повышение интенсификации фибринообразования под влиянием строфантина.

Е.П.Панченко (1981) определила, что у больных ИБС с тяжелой недостаточностью сердца к 7-10 дню лечения сердечными гликозидами и диуретиками возможно нарастание признаков тромбофилии.

Ряд исследователей на основании изучения состояния гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью делают вывод о необходимости включения в комплексную терапию недостаточности сердца препаратов, обладающих антитромботическим действи-

ем (Белюсов Ю.Б. и соавт., 1976; Мамедов М.Б., 1978; Люсов В.А. и соавт., 1979; Метью Д., 1979; Скворцов А.А., 1989).

Гепарин и непрямые антикоагулянты недостаточно эффективны для предотвращения процесса внутрисосудистого свертывания крови, так как воздействуют на более поздний этап свертывания крови - фибринообразование и обладают недостаточной физиологической активностью (Гаврилов О.К. и соавт., 1979; Люсов В.А. и Савенков М.П., 1988).

Данные литературы по вопросу фармакологической коррекции первичного гемостаза у больных с сердечной недостаточностью немногочисленны.

В.А.Люсовым и соавт. (1979) показано, что применение у больных с ХСН ацетилсалициловой кислоты и гепарина не имело положительного эффекта.

М.Ферстрате и Ж.Фермилен (1986) приводят данные, что профилактическое лечение аспирином и дипиридомолом не смогло значительно уменьшить частоту тромбозов глубоких вен у больных с недостаточностью сердца. Терапия малыми дозами гепарина дала такие же разочаровывающие результаты. Более того, по данным Н.И.Олейник (1985), применение гепарина у больных с ХСН в сочетании со строфантином активизировало пластиночные функции.

Оценивалось влияние периферических вазодилататоров на агрегацию тромбоцитов у больных с недостаточностью сердца. Л.Л.Кириченко и соавт. (1986) пришли к выводу, что снижение агрегации тромбоцитов при применении апрессина и нитросорбида у больных с ХСН в большей мере связано с устранением признаков сердечной недостаточности и улучшением микроциркуляции, чем с прямым действием этих препаратов на тромбоциты.

Хасан Ахмед и соавт. (1986) показали, что при лечении больных с сердечной недостаточностью каптоприлом выраженное улучшение

ние периферического кровообращения и микроциркуляции не сопровождается изменениями агрегации тромбоцитов, хотя имеется легкая дезагрегационная активность препарата.

Следовательно, вопрос об антиагрегантной терапии хронической сердечной недостаточности является актуальным и требует дальнейшего исследования.

В настоящей работе мы использовали два антиагрегантных препарата, обладающих различным механизмом действия: ибустрин (Фармиталия Карло Эрба) и тиклид (тиклопидин), синтезированный сотрудниками фирмы "Санофи" (Франция).

Ибустрин предотвращает синтез тромбоксана A_2 посредством направленной ингибиции тромбоцитарной циклооксигеназы и не влияет на синтез простаглицлина, в отличие от широко распространенного в клинической практике аспирина (ацетилсалициловой кислоты), применяемого в антиагрегантных целях (Ciavarella N. et al., 1981; Abbate R. et al., 1986).

Тиклид снижает активность гликопротеидных комплексов на мембране тромбоцитов, тем самым препятствуя "сцеплению" последних с фибриногеном (Dunn F.W. et al., 1984; Castell P. et al., 1986). По данным некоторых авторов, тиклид потенцирует влияние на тромбоциты простаглицлинов, обладающих антиагрегантными свойствами, в том числе простаглицлина (Thebault J. et al., 1975; Nunn P. et al., 1980; Tillement E.J.P. et al., 1982). По мнению И.Н.Бокарева (1992), тиклид является наиболее эффективным препаратом среди ингибиторов агрегации тромбоцитов.

1.2. Реология крови в норме и патологии

Гемореология, как определено на Первом Международном симпозиуме по биореологии (1963), изучает деформацию и текучесть

клеточных и плазматических компонентов крови.

Ведущим параметром, определяющим текучесть жидкости, является ее вязкость (Гуревич М.И. и Берштейн С.А., 1979; Левтов В.А. и соавт., 1982).

Кровь представляет собой гетерогенную систему, она может быть представлена как суспензия форменных элементов в плазме, то есть дисперсная система, являющаяся неньютоновской жидкостью (Левтов В.А. и соавт., 1982; Селезнев С.А. и соавт., 1985; Cerny C. et al., 1962).

В экспериментах с цельной кровью, проведенных с помощью капиллярных и ротационных вискозиметров, показано, что вязкость крови с увеличением скорости сдвига (скорости смещения слоев крови относительно друг друга) снижается. Кривая зависимости вязкости крови от скорости сдвига носит типичный для неньютоновских жидкостей характер асимптоты (Левтов В.А. и соавт., 1982; Copley A.L., 1960; Wells R.E. et al., 1962, 1965; Merrill E.W., 1969).

К основным факторам, определяющим вязкость крови, относятся: величина гематокрита, вязкость плазмы, агрегация и деформируемость форменных элементов крови (Соловьев Г.М., 1977; Левтов В.А. и соавт., 1982; Селезнев С.А. и соавт., 1985; Мchedlishvili Г.И., 1989; Chien S. et al., 1966; Lowe G., Forbes C., 1981).

Главнейшим фактором, определяющим вязкость крови, является объемная концентрация эритроцитов, которая измеряется по показателю гематокрита. У здоровых людей гематокрит почти полностью определяет значение вязкости крови (Цюрупович В.П., 1979; Skalak R. et al., 1972).

Наиболее выраженные изменения вязкости цельной крови происходят при очень высоком или очень низком гематокрите. Вязкость крови резко повышается при величине гематокрита 60-70 %, при

дальнейшем увеличении гематокрита вязкость возрастает в 2-3 раза выше нормы. Вязкость крови при величине гематокрита 90 % на порядок выше вязкости крови при гематокрите 20 % (Dintenfass L., 1968).

Вполне очевидно, что на вязкость крови должны оказывать влияние не только изменения доли объема дисперсной фазы и свойств эритроцитов, но и особенности дисперсионной среды, то есть плазмы крови.

Вязкость плазмы практически не зависит от скорости сдвига, то есть по свойствам она близка ньютоновской жидкости (Левтов В.А., 1982).

Существенное влияние на вязкость крови оказывает белковый состав плазмы (Gregersen M. et al., 1963; Wells R.E. et al., 1963, 1964; Wells R.E., 1964; Merrill E.W., 1969).

Наиболее отчетливое влияние на вязкость крови оказывают изменения содержания в плазме фибриногена и в меньшей степени глобулинов (Левтов В.А. и соавт., 1982; Whitmore R.L., 1968; Dintenfass L., 1970; Chien S., 1972).

Появление в кровотоке высокомолекулярных комплексов фибриногена с фибрин-мономером вследствие имеющейся тромбинемии также приводит к увеличению вязкости плазмы (Fletcher A. et al., 1970).

Наименее существенно влияет на вязкость цельной крови повышение в плазме концентрации альбуминов (Larcan A., Stoltz L., 1968).

В формировании неньютоновских свойств крови играют важную роль феномены агрегации и деформируемости эритроцитов. Известно, что текучесть крови в крупных сосудах с большой скоростью кровотока обусловлена насосной функцией сердца и мало зависит от свойств форменных элементов крови. При малой скорости течения

крови в сосудах, то есть при низкой скорости и напряжении сдвига, которая наблюдается в основном в венах и артериолах, вязкость крови в большей степени определяется агрегацией эритроцитов (Левтов В.А. и соавт., 1982; Селезнев С.А. и соавт., 1985; Мчедlishvili Г.И., 1989; Chien S. et al., 1967; Schmid-Schönbein H. et al., 1975).

В механизме агрегации эритроцитов придается ведущее значение устранению поверхностного отрицательного заряда и образованию макромолекулярного мостика между клетками, что приводит к сближению клеток друг с другом и появлению так называемых "монетных столбиков" (Schmid-Schönbein H. et al., 1973, 1976; Chien S. et al., 1975).

На реологические свойства эритроцитов влияют виды протеинов. Наиболее выраженными агрегационными свойствами обладают фибриноген и гаммаглобулины, причем отмечается пропорциональная зависимость между скоростью агрегации и молекулярным весом продуктов распада фибриногена (Лисов В.А. и соавт., 1979; Marsh N.A., 1979; Rovel A. et al., 1979).

В микроциркуляторном русле кровотоков во многом зависит от способности эритроцитов к деформируемости. Это позволяет эритроцитам, у которых диаметр больше диаметра капилляра, легко изменять свою обычную форму (Bloch E.H., 1960; Burton A.C., 1966; Goldsmith H.L., 1968; Schmid-Schönbein H., Wells R., 1969). Эта способность эритроцитов связана с их специфической двояковогнутой формой и высокой степенью эластичности мембраны (Fung Y.C., 1966; Rand R.P., 1967).

Исследования показали, что вариации содержания лейкоцитов и тромбоцитов практически не отражаются на вязкости крови (Merrill E.W., Wells R.E., 1961). Суммарный объем эритроцитов примерно в 50 раз превышает объем лейкоцитов и тромбоцитов, в

соответствии с чем реологическое поведение крови в крупных сосудах определяют концентрация и механические свойства только эритроцитов (Левтов В.А. и соавт., 1982). С реологических позиций тромбоциты представляют интерес как клетки крови, способные влиять на тонус и морфологию сосудов (Баркаган З.С., 1988; Copley A., 1979), а также осуществляющие первичный гемостаз и вызывающие микрореологическую окклюзию (Mustard J. et al., 1984).

В кровеносных сосудах здорового человека кровь движется ламинарным потоком, то есть слои и элементы крови движутся параллельно друг другу. При различных патологических состояниях нередко создаются условия для других типов кровотока, что создает дополнительные затруднения течению крови (Caro C. et al., 1982).

При стенозе сосуда возникают завихрения, зоны медленного кругооборота и застоя, что объединяют термином турбулентный ток (Чернух А.М. и соавт., 1976; Левтов В.А. и соавт., 1982; Whitmore R.L., 1968; Caro C. et al., 1982). Турбулентный тип кровотока является одним из условий оседания форменных элементов (в первую очередь тромбоцитов) и развития тромбоза (Разумов В.Б., Белоусов Ю.Б., 1977).

При резком изменении условий гемодинамики может возникнуть гравитационно-расслоенный тип кровотока. Такой кровоток включает в себя слои из осевших клеточных агрегатов, обладающих различными физическими свойствами (Dintehfass L., 1970; Wells, 1973). Гравитационно-расслоенный тип кровотока не встречается у здорового человека и наблюдается при патологических состояниях, сопровождающихся нарушением суспензионной стабильности крови, снижением величины внутрисосудистого напряжения сдвига и многочисленными повреждениями стенки сосудов с их реологической окклюзией (Whitmore R.L., 1968). При этом типе кровотока возникает возрастание структурной вязкости крови, что обуславливает

резкое сопротивление току крови (Лусов В.А. и соавт., 1979; Scholz P.N. et al., 1975; Nihill M.R. et al., 1976).

Движение крови определяется в основном тремя факторами: пропульсивной способностью сердца, функциональным состоянием кровеносного русла и свойствами самой крови. Если для зоны микроциркуляции основным фактором движения крови является первый, то для микроциркуляторного звена последний (Селезнев С.А. и соавт., 1985; Мchedlishvili Г.И., 1989). Имеется ряд гемореологических эффектов, связанных с гемодинамическими факторами. Определена зависимость между радиусом сосуда и вязкостью крови в нем. Согласно феномену Фарреуса-Линквиста, с уменьшением радиуса капиллярной трубки вязкость крови тоже уменьшается (Cerny C. et al., 1962). Описан и обратный эффект Фарреуса-Линквиста, сущность которого состоит в том, что при уменьшении радиуса сосуда до некоторого критического размера вязкость уменьшается, при дальнейшем уменьшении размера наблюдается увеличение вязкости, то есть обратный эффект (Dintenfass L., 1967).

Третьим специфическим феноменом, характерным для зоны микроциркуляции, является возникновение в потоке крови так называемой "плазматической зоны", то есть слоя, свободного от форменных элементов (Селезнев С.А. и соавт., 1985).

А.Гайтон (1969) в работе, посвященной регуляции минутного объема сердца, указывал на возможность изменений показателей гемодинамики у больных, имеющих различную вязкость цельной крови. В группе больных с полицитемией, имеющих высокий уровень гематокрита, величина минутного объема сердца была значительно меньше, чем у больных с анемией, у которых величина гематокрита не превышала 30 %. Снижение величины минутного объема сердца автор связал с увеличением сосудистого сопротивления.

Согласно закону Пуазейля, давление, которое необходимо при-

ложить к жидкости для ее проталкивания через трубку, пропорционально сопротивлению потока, которое определяется вязкостью жидкости, длиной и радиусом трубки. Хотя закономерности кровообращения в человеческом организме существенно сложнее, общий принцип зависимости давления от вязкости крови полностью сохраняется. Повышение сопротивления в малом и большом кругах кровообращения отрицательно сказывается на работе сердца за счет увеличения нагрузки.

По мнению Scholz P. et al. (1975), установивших взаимосвязь между вязкостью крови и величиной сосудистого сопротивления у больных с шоком, оценка показателей реологических свойств крови имеет значение не только для установления причин нарушения гемодинамики, но и позволяет проводить более целенаправленную коррекцию этих нарушений.

Важное значение при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет синдром гипервязкости крови. Под синдромом повышенной вязкости крови принято понимать комплекс изменений ее реологических свойств: повышение вязкости цельной крови и плазмы, увеличение гематокритного числа и концентрации фибриногена, усиление агрегации и уменьшение деформируемости эритроцитов (Wells R., 1970; Dintenfass L., 1971; Левтов В.А. и соавт., 1982). Между тем значимость перечисленных компонентов синдрома далеко не одинакова. Так, без увеличения вязкости крови как таковой нельзя говорить о синдроме повышенной вязкости, даже при наличии гемоконцентрации и гиперфибриногенемии. Таким образом, **возрастание вязкости крови** — это определяющий интегральный показатель синдрома, тогда как другие лишь раскрывают природу изменения этого показателя или генез синдрома повышенной вязкости крови (Селезнев С.А. и соавт., 1985).

Реологические основы макро- и микроциркуляции неразрывно

связаны с системой гемостаза или вообще представляют собой единое целое.

Изучение реологических свойств свертывающейся плазмы и крови показало, что большие скорости сдвига препятствуют взаимодействию тромбина и фибриногена и полимеризации последнего. Скорость сдвига в сосудистом русле является тем самым важным регулятором нормальной коагуляции (Fukuda E. et al., 1979; Clark H. et al., 1979).

В адгезии тромбоцитов к субэндотелию придают значение реологическим феноменам, в частности, при высоких напряжениях сдвига происходит прилипание тромбоцитов и разрушение их с выходом серотонина и нуклеотидов (Cazenave J. et al., 1975; Anderson G. et al., 1978; Turritto V. et al., 1979; Hoak J. et al., 1980).

Отмечана возможность не только самостоятельного повреждения эритроцитами эндотелиальных сосудов, но и увеличение образования пристеночных тромбоцитарных тромбов параллельно повышению скорости сдвига и/или гематокрита (Turritto V.T., Weiss H., 1980; Gaetano G., 1981).

Saniabadi A. et al. (1984) выявили влияние гематокрита на агрегацию тромбоцитов. С увеличением гематокрита повышалась спонтанная агрегация. При увеличении гематокрита усиливается адгезия тромбоцитов к стеклянной поверхности, субэндотелию аорты и поверхностям, покрытым коллагеном (Hellem A.J. et al., 1961; Cazenave J.P. et al., 1979; Turritto V.T., Weiss H.J., 1980). Dosne A.M. et al. (1977) подчеркивает, что эритроцитоз способствует отложению тромбоцитов на эндотелии сосудов.

Small M. et al. (1983) определили отрицательную корреляционную связь между временем кровотечения и показателем гематокрита.

В.Т.Морозова (1975) отмечает, что имеется определенная взаимосвязь между вязкостью крови и способностью крови к свер-

тиванию. При нарушении скорости кровотока, появлении извращенного кровотока или стаза в сосудах - увеличение вязкости крови и повышение свертывающей способности крови могут идти параллельно.

Появление турбулентного кровотока с низкой скоростью сдвига у мест ветвления сосудов создает благоприятные условия для отложения тромбоцитов и эритроцитов и образования пристеночного тромба даже без повреждения эндотелия (Leonard E.F., 1972; Spaet T.H. et al., 1974; Chien S., 1976).

Связывающим звеном между системой гемостаза и реологии крови, по мнению некоторых авторов, являются фибриноген и его дериваты вследствие того, что дериваты фибриногена образуют комплексные соединения друг с другом и с другими белками крови (в том числе свертывающими), которые увеличивают вязкость плазмы, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Это приводит к ухудшению реологических свойств крови (Дзизинский А.А., 1976; Разумов В.Б. и Белоусов Ю.Б., 1977; Люсов В.А. и соавт., 1978).

Многими исследователями установлено повышение вязкости крови у больных с хроническими формами ИБС, что обусловлено изменением вязкости плазмы, повышением уровня фибриногена, усилением агрегации эритроцитов и снижением их пластических свойств (Белоусов Ю.Б. и соавт., 1973; Люсов В.А. и соавт., 1978; Савенков М.П. и соавт., 1981; Фуркало Н.К. и соавт., 1982; Моисеев С.И., 1988; Парфенов А.С. и Белоусов Ю.Б., 1989; Mayer G., 1964; Kallio V. et al., 1976; Stuart I. et al., 1981). У таких больных часто выявляют различные нарушения микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы (Фуркало Н.К. и соавт., 1976; Водков В.С. и соавт., 1977; Чернух А.М. и соавт., 1977).

Curamoto K. et al. (1980) показали, что увеличение гематокрита повышает вязкость крови и играет важную роль в определе-

нии сопротивления коронарных сосудов. Это может индуцировать расстройства в коронарной микроциркуляции особенно в патологических состояниях.

При исследовании реологических свойств крови у больных с острым инфарктом миокарда установлена высокая вязкость крови, умеренные явления гемоконцентрации, повышение агрегационной способности эритроцитов (Белоусов Ю.Б. и соавт., 1973; Разумов В.Б. и Арутюнов Г.П., 1977; Малая и соавт., 1977; Радзивил Г.Г. и соавт., 1977; Люсов В.А. и соавт., 1978; Левтов В.А. и соавт., 1982; Соловьев В.В. и соавт., 1989; Парфенов А.С. и Белоусов Ю.Б., 1989).

Наиболее значительные изменения вязкости крови имеют место при осложнениях инфаркта миокарда – сердечной недостаточности, аритмиях и шоке (Разумов В.Б. и Арутюнов Г.П., 1977; Разумов В.Б. и Белоусов Ю.Б., 1977; Радзивил Г.Г. и соавт., 1977; Малая Л.Т. и соавт., 1977; Chmiel H. et al., 1973).

Нет единого мнения о реологических свойствах крови у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

S.Eisenberg (1964) выявил у больных ХСН увеличение вязкости крови, обусловленное увеличением гематокрита и уровня фибриногена.

Ю.Б.Белоусов и соавт. (1976) сообщают об усилении агрегации эритроцитов у больных с недостаточностью сердца, особенно у лиц с выраженным отеочным синдромом.

В.А.Люсов и соавт. (1977, 1979), М.П.Савенков (1977) установили снижение показателя гематокрита на более поздних стадиях заболевания. При изучении вязкости крови без учета гематокрита не выявлено значительных отклонений ее величины в зависимости от стадии сердечной недостаточности. При определении же относительной вязкости крови было отмечено значительное увеличение этого

показателя у больных с тяжелой недостаточностью сердца. Авторами определено увеличение агрегации эритроцитов и фибриногена крови по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Был сделан вывод о существовании при ХСН определенной связи между изменениями реологических свойств крови, выраженностью нарушений микроциркуляции и частотой тромботических осложнений.

М.П.Савенковым (1977) показано, что у больных со 2_Б и 3 стадиями ХСН полной нормализации микроциркуляторных и гемореологических нарушений при лечении сердечными гликозидами и диуретиками не происходит, обосновывая необходимость поиска фармакологических средств с учетом влияния на микроциркуляцию и реологические свойства крови.

А.А.Крыдов и А.Н.Тарасов (1977) пришли к выводу, что у больных по мере прогрессирования сердечной недостаточности, независимо от вызвавшей ее причины, наблюдаются одновременное увеличение массы и продукции эритроцитов, укорочение длительности их жизни. Повышение гемолиза при ХСН, способствующее усилению эритропоэза, имеет оккультный характер и не сопровождается усилением секвестрирующей способности селезенки и печени.

Я.И.Коц и соавт. (1978, 1985) выявили у больных с рефрактерными формами сердечной недостаточности глубокие изменения микроциркуляторного русла. Изменения гематокрита оказались параллельными тяжести недостаточности сердца, в том числе и у больных рефрактерной сердечной недостаточностью.

Т.К.Олекс (1978) установила повышение венозного и капиллярного гематокрита у больных ХСН. Причем у больных с ревматическими пороками сердца и атеросклеротическим кардиосклерозом при начальной стадии сердечной недостаточности показатель гематокрита был близок к норме, а при прогрессировании недостаточности сердца показатели венозного и капиллярного гематокрита повышались.

Г.А.Турашвили (1978) определил у больных ХСН повышение вязкости крови, наиболее выраженное у лиц с отеочным синдромом.

Р.М.Большаковым и соавт. (1979) показано, что у больных средней тяжести течения ИБС с начальными признаками сердечной недостаточности вязкость крови, коагуляционный потенциал плазмы и тромбоцитов не отличались от указанных показателей у больных средней тяжести заболевания без недостаточности сердца. При тяжелом течении имелась тенденция к увеличению вязкости крови у больных с I и 2_A стадиями ХСН, что сопровождалось увеличением уровня растворимого фибрина в плазме, повышением содержания продуктов расщепления фибриногена, фибрина, увеличением числа случаев спонтанной агрегации тромбоцитов. Также с развитием недостаточности сердца отмечено нарастание интенсивности агрегации эритроцитов.

Lowe G. et al. (1981) выявили у больных ХСН увеличение вязкости крови, связанное с увеличением гематокрита, вязкости плазмы и уровня фибриногена, особенно у больных с развившимся на фоне недостаточности сердца венозным тромбозом.

И.Ш.Нижарадзе (1984) установил у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ИБС, увеличение вязкости крови без достоверных различий показателей в зависимости от стадии заболевания. Показатель гематокрита был наибольшим у больных с I стадией ХСН и превышал показатели здоровых и больных без признаков недостаточности сердца. При прогрессировании сердечной недостаточности показатель гематокрита уменьшался, и у больных со 2_A и 2_{Б-3} стадиями был меньше показателя здоровых. Также установлено уменьшение величины поверхностного заряда и ухудшение деформируемости эритроцитов.

И.Л.Давыдкин и соавт. (1988) сообщают об ухудшении реологических и мембранных характеристик эритроцитов, возрастание вязко-

сти капиллярной крови с одновременным повышением коагулирующей активности цельной крови и эритроцитов у больных с ХСН.

И.И.Сахарчук и соавт. (1992) установили, что в процессе традиционного лечения хронической сердечной недостаточности увеличивается количество эритроцитов с нарушенной структурой мембран.

Приведенные литературные сведения свидетельствуют о неоднородности данных (порой противоречивых) об изменениях в системе гемостаза и реологии крови при хронической сердечной недостаточности.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о тесном взаимодействии системы гемостаза и реологии крови. Нарушения функциональной активности тромбоцитов и во всей системе гемостаза, наряду с изменениями реологических свойств крови, являются факторами, способствующими развитию тромботических осложнений, прогрессированию недостаточности сердца и повышению смертности больных с хронической сердечной недостаточностью. Не было сделано попыток целенаправленной коррекции нарушений первичного гемостаза у больных с недостаточностью сердца с помощью ибустрина и тиклида.

В связи с этим, у больных с хронической сердечной недостаточностью представляется важным изучение гистиотромбоцитарных факторов и реологических свойств крови с последующей коррекцией выявленных нарушений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находилось 89 больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности, в возрасте от 42 до 82 лет. Стадия хронической сердечной недостаточности определялась в соответствии с классификацией В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско (Василенко В.Х., 1940). Хроническая сердечная недостаточность I стадии была у 15 больных, 2_A стадии у 39 больных и 2_Б-3 стадий у 35 больных. Больные со 2_Б и 3 стадиями хронической сердечной недостаточности объединены в одну группу, поскольку изученные показатели гемостаза и реологии крови имеют однонаправленный характер, и представляют собой группу наиболее тяжелых больных с недостаточностью сердца.

В таблице I приведены данные о распределении больных по полу.

Таблица I

Распределение больных по полу

Стадия сердечной недостаточности	Количество больных	Мужчин		Женщин	
			%		%
I	15	8	53,5	7	46,7
2 _A	39	24	61,5	15	38,5
2 _Б -3	35	21	60,0	14	40,0
Всего	89	53	59,5	36	40,5

Как видно из таблицы, среди обследованных больных преобладали мужчины. Мужчин было 59,5 %, женщин - 40,5 %.

В таблице 2 приведены данные о причинах, вызвавших хроническую сердечную недостаточность. Видно, что ишемическая болезнь

сердца как причина сердечной недостаточности преобладала среди обследованных больных. По отношению ко всем обследованным больные с ИБС составили 64,0 %, с ревматическими пороками сердца - 23,6 % и с дилатационной кардиомиопатией - 12,4 %.

Таблица 2

Распределение больных по причинам
сердечной недостаточности

Причина сердечной недостаточности	Количество больных по стадиям		
	I	2А	2Б-3
Ишемическая болезнь сердца	II	26	20
Ревматические пороки сердца	4	8	9
Дилатационная кардиомиопатия	0	5	6

Диагноз ишемической болезни сердца подтверждался соответствующей клинической картиной (типичные приступы стенокардии), достоверным анамнезом (выписка из истории болезни, рубцовые изменения на электрокардиограмме), лабораторными данными (уровень холестерина и бета-липопротеидов в крови) и, наконец, инструментальными методами исследования (электрокардиография, эхокардиография, рентгенография). Для постановки диагноза использовали классификацию ИБС, разработанную сотрудниками КНЦ АМН РФ на основе предложений Комитета экспертов ВОЗ (1984). Среди больных ИБС пациентов с постинфарктным кардиосклерозом было 20 человек, у 24 человек была постоянная форма мерцательной аритмии, у II ИБС сочеталась с гипертонической болезнью.

Диагноз ревматического порока подтверждался эхокардиографическими, рентгенологическими, фонокардиографическими и другими данными. Для выявления активности ревматического процесса опре-

деляли содержание фибриногена, "С"-реактивного белка, серомукоида, ДФА, СОЭ, количество лейкоцитов и лейкоформулу. Для оценки влияния на изучаемые показатели только сердечной недостаточности исследовались больные без выраженных признаков активности ревматического процесса.

Диагноз дилатационной кардиомиопатии ставили на основании клинических, электрокардиографических, рентгенологических и эхокардиографических данных. Среди обследованных таких больных было 11 человек.

Все больные со 2_А и 2_Б-3 стадиями хронической сердечной недостаточности были разделены на 3 рандомизированные по полу, возрасту, этиологии и выраженности сердечной недостаточности группы. Первую группу составили 21 больной, из них 11 человек со 2_А и 10 со 2_Б - 3 стадиями хронической сердечной недостаточности. Больные этой группы получали только традиционную терапию, им назначались сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин, целанид), мочегонные (фуросемид, гипотиазид, верошпирон), по показаниям коронароактивные и гипотензивные препараты в общепринятых дозировках.

Вторую группу составили 31 больной, из них 16 человек со 2_А и 15 со 2_Б - 3 стадиями хронической сердечной недостаточности. Эти больные на фоне традиционной терапии принимали ингибитор агрегации тромбоцитов ибустрин в суточной дозе 400 мг перорально.

В третью группу вошли 22 больных, из них 12 человек со 2_А стадией и 10 пациентов со 2_Б - 3 стадией хронической сердечной недостаточности. Больные этой группы принимали другой по механизму действия антиагрегантный препарат тиклид в суточной дозе 500 мг перорально также на фоне традиционной терапии.

Курс лечения составил 12-14 дней. Больные обследовались в первые 2-3 дня пребывания в стационаре и после курса лечения.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

2.2. Методы исследования

Исследования проводили не ранее, чем через 12 часов после последнего приема лекарственных средств. Больные обследовались в первые 2-3 дня пребывания в стационаре и после курса лечения.

Изучение состояния гемостаза

Для оценки состояния гемостаза был использован комплексный подход, позволяющий изучить активность различных компонентов гемостаза.

Агрегация тромбоцитов изучалась на агрегометре "Thromblite - 1006", принцип работы которого основан на методе G. Born (Born G.V.R., 1962).

Кровь для исследования бралась натощак из кубитальной вены иглой без шприца в пластиковую пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Кровь тщательно перемешивалась, опрокидывая пробирку пробкой вниз, что позволяет избежать образования сгустков, при наличии которых дальнейшее исследование функций тромбоцитов невозможно. Плазму, богатую тромбоцитами, получали центрифугированием крови в течение 10 минут при 1000 об/мин. Для приготовления плазмы, бедной тромбоцитами, кровь, которая осталась в пробирках, центрифугировали 20 минут при 3000 об/мин. В богатой тромбоцитами плазме под микроскопом подсчитывали количество тромбоцитов и разводили ее бестромбоцитной плазмой, чтобы клеток содержалось в ней $250-300 \times 10^9/\text{л}$. Плазма хранилась в термостате при температуре 37°C . Тесты проводились не позднее, чем через 2 часа после взятия крови. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ)

фирмы "Reanal" (Венгрия) в конечной концентрации в пробе I мкм. Кривую агрегации тромбоцитов рассчитывали по В.А.Люсову и соавт. (1976) – рис. 1.

Если в тромбоцитарной плазме происходила агрегация тромбоцитов без добавления индуктора агрегации, то ее рассматривали как спонтанную. При отсутствии дезагрегации агрегацию тромбоцитов расценивали как необратимую (рис. 2).

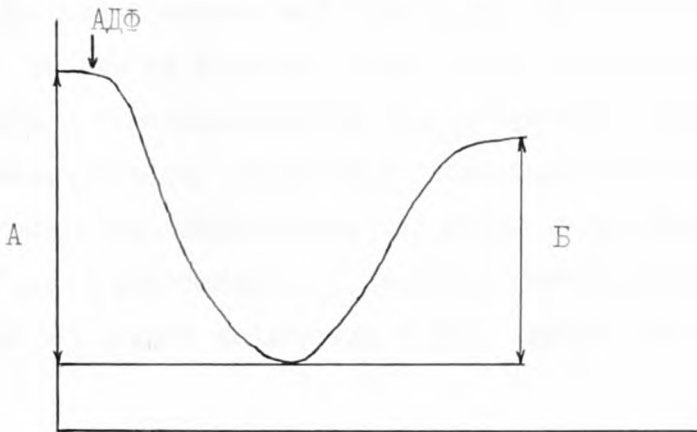


Рис. 1. Схема расчета кривой агрегации тромбоцитов

Примечание: А – степень агрегации, Б – степень дезагрегации

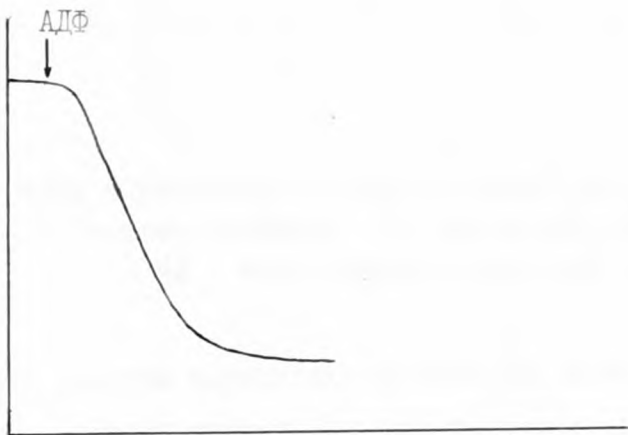


Рис. 2. Необратимая агрегация тромбоцитов

Тромбоэластография. Состояние свертывающей системы крови оценивалось путем записи тромбоэластограммы на тромбоэластографе "Тромб-І". Метод предложен Н. Hartert в 1948 году. Этот метод позволяет регистрировать начало свертывания, а также явления и процессы, которые протекают в сетчатом остове сгустка, состоящем из тромбоцитов и связанных с ними механохимической связью нитей фибрина (Якунин Г.А., 1973; Балуда В.П. и др., 1980).

Для исследования использовалась цельная нестабилизированная кровь, взятая из локтевой вены. Кровь в количестве 0,36 мл переносилась в термостатируемую кювету прибора и опускался цилиндр тромбоэластографа, после чего производилась графическая регистрация процесса. Вычислялись следующие показатели: время реакции - R , время коагуляции - K , максимальная амплитуда - MA , тромбоэластографические показатели - ТЭП, индекс коагуляции - ИК (рис. 3).

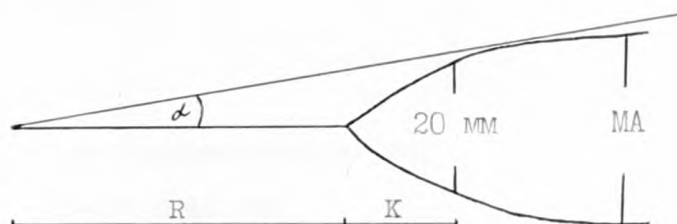


Рис. 3. Схема и расчетные параметры тромбоэластограммы

R - время реакции, K - время коагуляции,

MA - максимальная амплитуда

Время реакции определяли от момента взятия пробы крови до начала образования сгустка (до начала раздвоения кривой), оно характеризует первую и вторую фазы свертывания крови, то есть время образования тромбопластина и превращения протромбина в

тромбин (Н.Hartert , 1948; Е.К.Жаворонкова, 1964; Г.А.Якунин, 1973).

Время коагуляции определяется как время, которое протекает от момента окончания времени реакции до достижения амплитуды 20 мм. Это время является мерой скорости, при которой образуется тромб определенной жесткости, отражает период выпадения нитей фибрина. Время коагуляции не может протекать без участия интактных тромбоцитов (Н.Hartert , 1948; M.Audier , A.Serradimigni 1962).

Максимальная амплитуда определялась измерением расстояния между самой верхней и самой нижней точками ветвей тромбоэластограммы. Максимальная амплитуда определяется числом и функциональной способностью тромбоцитов, количеством фибриногена и фибринолитической активностью крови (Н.Hartert , 1948; Е.И.Чазов, 1966).

Вычисление тромбоэластографического показателя производилось по формуле:

$$TЭП = \frac{MA}{R+K}$$

где МА – максимальная амплитуда;

R – время реакции;

K – время коагуляции.

Индекс коагуляции определялся по следующей формуле:

$$ИК = \frac{m_1}{m_2} \times \operatorname{tg} \alpha$$

Коэффициент $\frac{m_1}{m_2}$ является постоянной величиной, зависящей от системы самописца (Г.Б.Волковойнов, Г.А.Якунин, 1967). Угол α определяется как угол, образованный линией и касательной, проведенной из точки начала работы тромбоэластографа до верхнего плеча кривой. Увеличение или уменьшение свертываемости крови довольно быстро сказывается на изменении этого показателя (Е.И.Чазов, 1966).

Изучение реологических свойств крови

Для суждения о состоянии реологии крови, косвенно отражающей кровообращение в различных отделах сердечно-сосудистой системы, нами были исследованы методические приемы с оценкой интегрального показателя – вязкости крови и функций ее составляющих (гематокрит, вязкость плазмы).

Вязкость крови оценивали с помощью ротационного вискозиметра в диапазоне скоростей сдвига от 10 с^{-1} , соответствующей условиям венозного потока крови, до 200 с^{-1} , соответствующей условиям артериального потока крови. Кровь брали из локтевой вены в пластиковую пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 и перемешивали. 0,8 мл стабилизированной крови переносили в термостатируемую при 37°C кювету вискозиметра. В кювету с кровью опускали металлический цилиндр, который вращается в электромагнитном поле со скоростью, зависящей от исследуемой скорости сдвига. Результат определения вязкости крови высвечивался на табло прибора.

Вязкость плазмы измеряли при фиксированной скорости сдвига, так как она практически от скорости сдвига не зависит, то есть по свойствам близка к ньютоновской жидкости (М.И. Гуревич, С.А. Берштейн, 1979; В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрина, 1982). Плазму отбирали после центрифугирования стабилизированной крови в течение 20 минут при 3000 об/мин.

Венозный гематокрит определяли в капиллярных гибких трубках на спиральной центрифуге при 3000 об/мин в течение 15 минут.

Методы клинического исследования

Всем больным проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее анализы крови и мочи, биохимическое исследова-

ние крови, электрокардиографию, рентгенологическое исследование.

Для оценки центральной гемодинамики осуществляли двухмерное эхокардиографическое исследование с помощью аппарата фирмы " Toshiba " (Япония). Рассчитывали следующие показатели, характеризующие сократительную функцию миокарда: ударный объем, минутный объем, сердечный индекс, конечно-систолический размер (КСР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-диастолический объем (КДО), степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу ($\% \Delta S$), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка (v_{cf}) (В.В.Зарецкий и соавт., 1979).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m), критерия достоверности (t) и коэффициента корреляции (r). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1. Состояние гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью

Исследование системы гемостаза показало, что установленные нами изменения у больных с хронической сердечной недостаточностью не зависели от причин, ее вызвавших (табл. 3, 4, 5).

Таблица 3

Изменение показателей гемостаза в зависимости
от причины, вызвавшей хроническую сердечную
недостаточность, у больных с I стадией ($M \pm m$)

Показатель	Причины, вызвавшие ХСН	
	Ишемическая болезнь сердца (n = 11)	Ревматические пороки сердца (n = 4)
Степень агрегации тромбоцитов, %	74,73 $\pm$ 2,05	70,50 $\pm$ 1,85
R, мин	11,17 $\pm$ 0,63	11,28 $\pm$ 0,87
K, мин	7,35 $\pm$ 0,72	8,32 $\pm$ 0,46
MA, мм	33,64 $\pm$ 1,05	32,00 $\pm$ 0,91
ТЭП, ед	1,82 $\pm$ 0,085	1,78 $\pm$ 0,025
ИК, ед	0,65 $\pm$ 0,045	0,61 $\pm$ 0,017

Как видно из представленных таблиц 3, 4, 5, нет достоверных различий изучаемых параметров гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от причины, за исключением времени коагуляции, достоверно отличающегося у больных с сердечной недостаточностью 2_Б - 3 стадий на фоне ревматических пороков сердца от показателя больных с тяжелой недостаточностью сердца, причиной которой явилась ИБС.

Таблица 4

Изменение показателей гемостаза в зависимости
от причины, вызвавшей хроническую сердечную
недостаточность, у больных со 2_A стадией (M_{±m})

Показатель	Причины, вызвавшие ХСН		
	Ишемическая болезнь сердца (п = 26)	Ревматические пороки сердца (п = 8)	Дилатационная кардиомиопатия (п = 5)
Степень агрегации тромбоцитов, %	81,54 $\pm$ 1,75	78,12 $\pm$ 2,12	82,72 $\pm$ 2,43
R, мин	10,76 $\pm$ 0,54	10,83 $\pm$ 0,67	9,95 $\pm$ 0,82
K, мин	6,11 $\pm$ 0,48	7,04 $\pm$ 0,65	5,87 $\pm$ 0,75
МА, мм	36,12 $\pm$ 0,86	33,75 $\pm$ 1,12	36,40 $\pm$ 1,33
ТЭП, ед	2,52 $\pm$ 0,14	2,36 $\pm$ 0,17	2,62 $\pm$ 0,19
ИК, ед	0,78 $\pm$ 0,052	0,72 $\pm$ 0,081	0,80 $\pm$ 0,110

Таблица 5

Изменение показателей гемостаза в зависимости
от причины, вызвавшей хроническую сердечную
недостаточность, у больных со 2_B - 3 стадией (M_{±m})

Показатель	Причины, вызвавшие ХСН		
	Ишемическая болезнь сердца (п = 20)	Ревматические пороки сердца (п = 9)	Дилатационная кардиомиопатия (п = 6)
Степень агрегации тромбоцитов, %	86,15 $\pm$ 1,56	82,33 $\pm$ 1,98	88,00 $\pm$ 2,10
R, мин	11,93 $\pm$ 0,42	11,88 $\pm$ 0,55	12,25 $\pm$ 0,78
K, мин	4,52 $\pm$ 0,42	6,39 $\pm$ 0,60*	4,92 $\pm$ 0,86
МА, мм	32,36 $\pm$ 0,92	31,00 $\pm$ 1,09	34,00 $\pm$ 1,79
ТЭП, ед	2,21 $\pm$ 0,133	1,81 $\pm$ 0,161	2,12 $\pm$ 0,206
ИК, ед	0,74 $\pm$ 0,055	0,64 $\pm$ 0,075	0,71 $\pm$ 0,105

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с соответствующими показателями больных с ИБС (p < 0,05).

При исследовании АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АТ) выявлены значительные отличия от здоровых лиц (табл. 6).

Таблица 6

Агрегационная способность тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n = 15)	Стадия ХСН		
		I (n=15)	2 _A (n=39)	2 _B - 3 (n=35)
Степень АТ, %	53,70 $\pm$ 1,40	73,60 $\pm$ 1,19*	80,99 $\pm$ 1,53***	85,49 $\pm$ 1,30*,**
Спонтанная АТ, % случаев	0,0	0,0	17,9	25,7
Необратимая АТ, % случаев	0,0	66,7	82,1	88,6

Примечание: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$);

** - различия достоверны по сравнению с предыдущей стадией ХСН ($p < 0,05$).

Из представленной таблицы видно, что с нарастанием явлений сердечной недостаточности нарастает как степень агрегации тромбоцитов, так и процент случаев спонтанной и необратимой агрегации. Так, у больных с I стадией сердечной недостаточности степень агрегации тромбоцитов значительно отличается от здоровых и составляет 73,60 $\pm$ 1,19 % ($p < 0,001$).

Спонтанная агрегация в этой группе больных отсутствует, хотя имеются выраженные признаки нарушения процесса дезагрегации - агрегация тромбоцитов необратимая у 10 из 15 человек, что составляет 66,7 %. При более выраженной хронической сердечной недостаточности нарушения агрегационной способности тромбоцитов становятся более значительными. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности степень агрегации тромбоцитов составляет 80,99 $\pm$ 1,53 %, что достоверно отличается от здоровых ($p < 0,001$) и от

показателя предыдущей стадии ($p < 0,05$). у 7 больных из 39 появилась спонтанная агрегация, что составляет 17,9 %. Нарушения процесса дезагрегации стали еще более выраженными и проявились у 32 человек, что составляет 82,1 %. И, наконец, при тяжелой хронической сердечной недостаточности (2Б - 3 стадии) нарушения агрегационной способности тромбоцитов наиболее выраженные. Степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов достигла $85,49 \pm 1,30$ %, спонтанная агрегация выявлена у 9 больных из 35, что составило 25,7 %. При тяжелой хронической сердечной недостаточности наибольший процент больных с необратимой агрегацией - 88,6 % (31 больной из 35). Таким образом, с нарастанием явлений сердечной недостаточности становятся более выраженными нарушения агрегационной способности тромбоцитов.

При изучении параметров тромбоэластограммы выявлена иная динамика показателей в зависимости от стадии сердечной недостаточности (табл. 7).

Таблица 7

Показатели тромбоэластограммы у больных
с хронической сердечной недостаточностью ($M_{\text{гп}}$)

Показатель	Здоровые ($n = 15$)	Стадия ХСН		
		I ($n = 15$)	2А ($n = 39$)	2Б - 3 ($n = 35$)
Р, мин	$12,37 \pm 0,37$	$11,20 \pm 0,25^*$	$10,67 \pm 0,45^*$	$11,97 \pm 0,35^{**}$
К, мин	$10,92 \pm 0,30$	$7,61 \pm 0,32^*$	$6,27 \pm 0,35^{*,**}$	$5,07 \pm 0,31^{*,**}$
МА, мм	$26,50 \pm 0,40$	$33,20 \pm 0,63^*$	$35,47 \pm 0,80^{*,**}$	$32,29 \pm 0,64^{*,**}$
ТЭП, ед	$1,15 \pm 0,077$	$1,81 \pm 0,074^*$	$2,50 \pm 0,120^{*,**}$	$2,09 \pm 0,096^{*,**}$
ИК, ед	$0,47 \pm 0,012$	$0,64 \pm 0,034^*$	$0,77 \pm 0,045^{*,**}$	$0,71 \pm 0,040^{*,**}$

Примечание: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$);

** - различия достоверны по сравнению с предыдущей стадией ХСН ($p < 0,05$).

При I стадии хронической сердечной недостаточности регистрируются значительные изменения в сторону гиперкоагуляции крови: достоверное по сравнению со здоровыми укорочение времени реакции ($p < 0,05$) и времени коагуляции ($p < 0,001$), увеличение максимальной амплитуды ($p < 0,001$), тромбоэластографического показателя ($p < 0,001$) и индекса коагуляции ($p < 0,001$). У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности признаки гиперкоагуляции крови выражены более значительно, и все показатели, за исключением времени реакции, достоверно отличаются от показателей предыдущей стадии. Такие параметры, как максимальная амплитуда, тромбоэластографический показатель и индекс коагуляции, достигают максимальных значений среди всех обследованных больных.

При тяжелой хронической сердечной недостаточности (2_Б - 3 стадии) признаки гиперкоагуляции крови ослабевают, а начальная фаза свертывания крови достоверно не отличается от здоровых. Хотя время коагуляции при 2_Б - 3 стадии сердечной недостаточности имеет наименьшее значение и достоверно отличается как от здоровых ($p < 0,001$), так и от показателя больных 2_A стадии ($p < 0,05$).

Таким образом, признаки гиперкоагуляции крови по данным тромбоэластографии наиболее выражены у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

При проведении корреляционного анализа выявлена тесная корреляционная связь между степенью агрегации тромбоцитов и фракцией выброса ($r = -0,833$; $p < 0,01$) (рис. 4). По-видимому, их объединяют единые патогенетические механизмы, развивающиеся при снижении сократительной способности миокарда.

Также отмечается достоверная корреляционная связь между степенью агрегации тромбоцитов и временем коагуляции по данным тромбоэластографии ($r = -0,539$; $p < 0,01$), что показано на рис. 5.

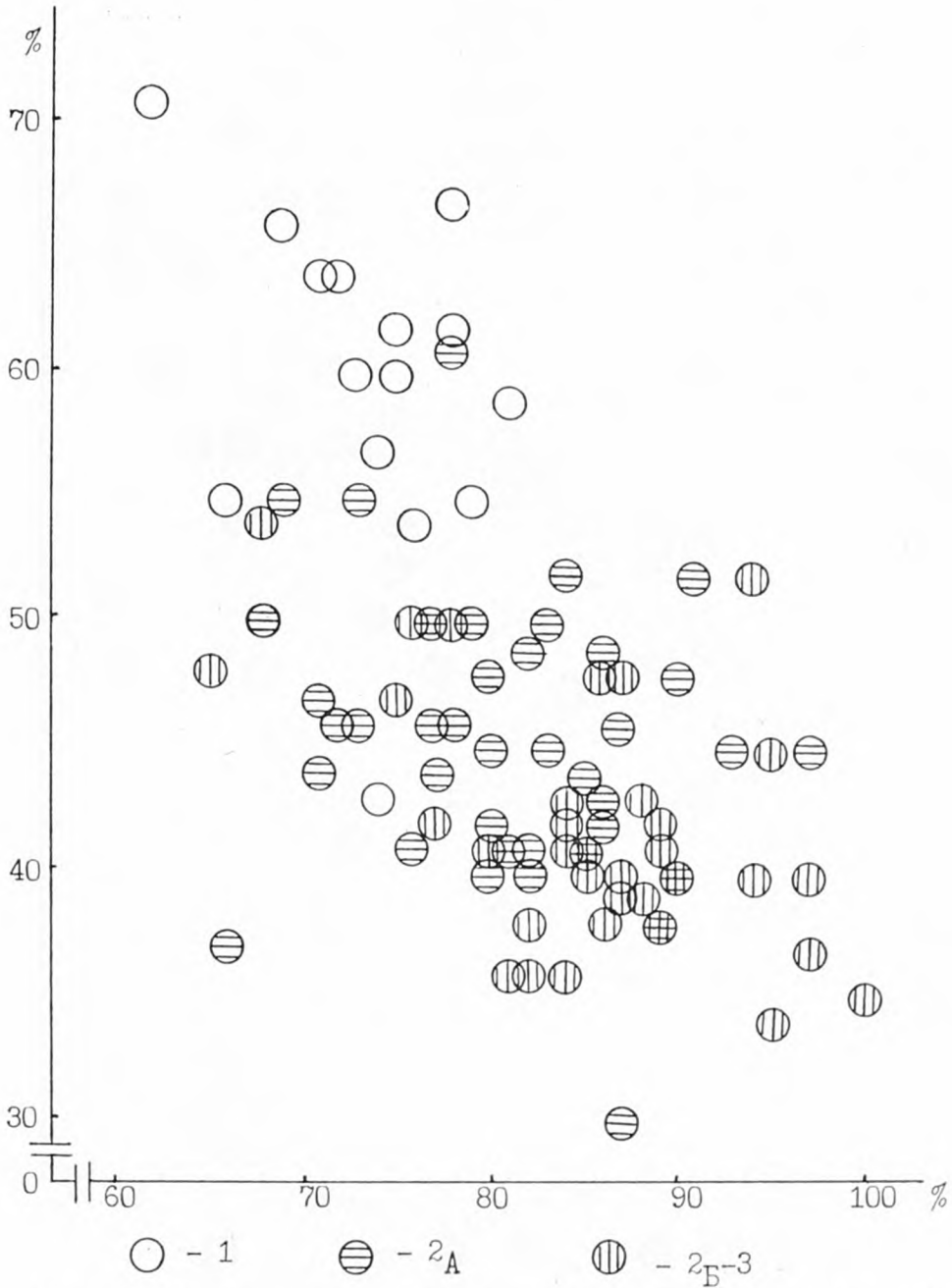


Рис. 4. Зависимость между фракцией выброса /по оси ординат/ и степенью агрегации тромбоцитов /по оси абсцисс/ у больных с хронической сердечной недостаточностью $r = -0,833$, $p < 0,01$.

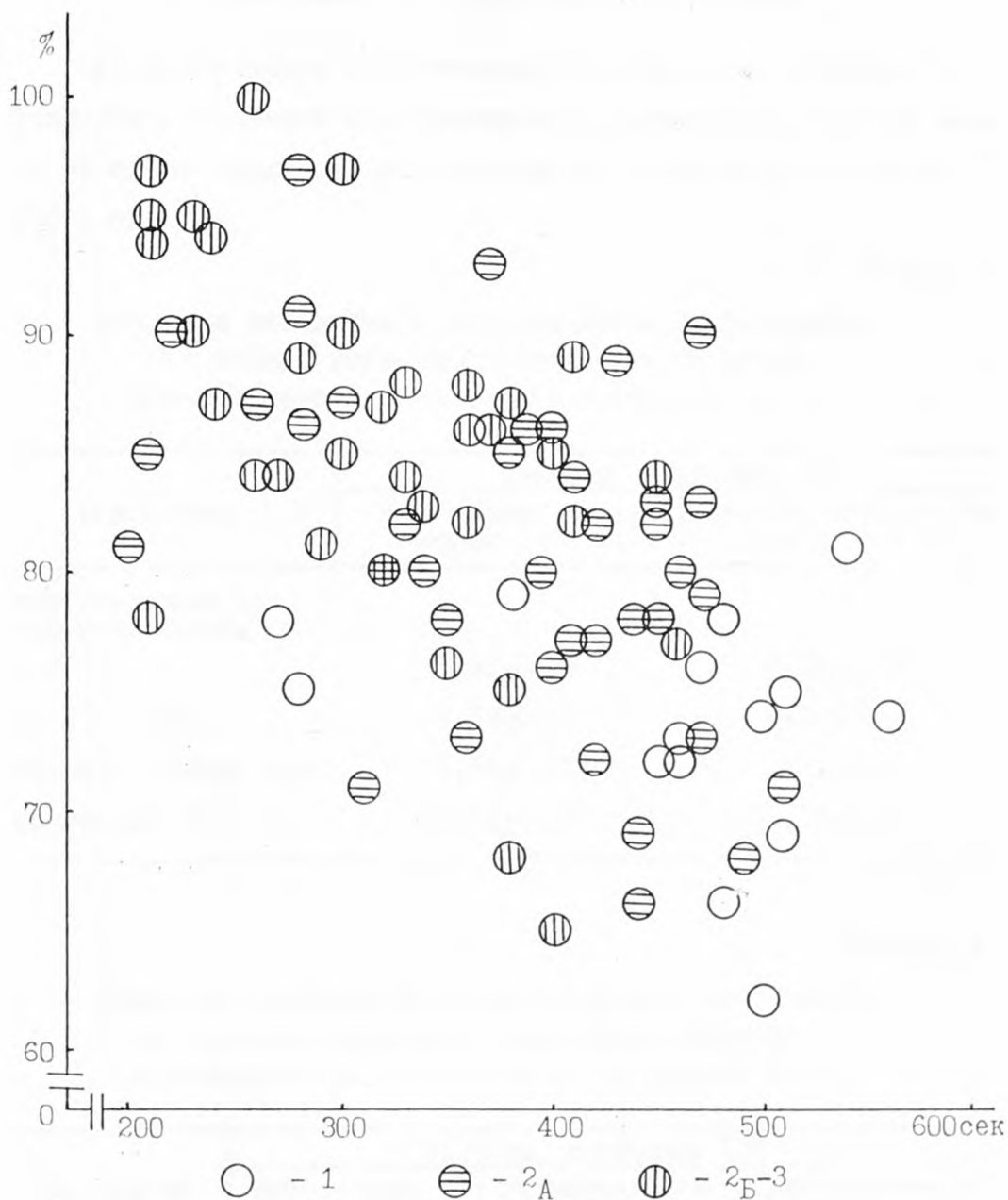


Рис. 5. Зависимость между степенью агрегации тромбоцитов /по оси ординат/ и временем коагуляции /по оси абсцисс/ у больных с хронической сердечной недостаточностью / $r = -0,539$, $p < 0,01$ /.

3.2. Реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

При исследовании реологических свойств крови у больных с хронической сердечной недостаточностью установлено, что они зависят от стадии сердечной недостаточности, а не от ее этиологии (табл. 8, 9, 10).

Таблица 8

Изменение показателей реологии крови в зависимости от причины, вызвавшей хроническую сердечную недостаточность, у больных с I стадией ($M \pm m$)

Показатель	Причины, вызвавшие ХСН	
	Ишемическая болезнь сердца (n = 11)	Ревматические пороки сердца (n = 4)
Вязкость крови при скоростях сдвига:		
10 с^{-1}	7,85 $\pm$ 0,38	8,15 $\pm$ 0,23
200 с^{-1} , сПз	4,36 $\pm$ 0,11	4,40 $\pm$ 0,12
Вязкость плазмы, сПз	1,34 $\pm$ 0,021	1,35 $\pm$ 0,019
Гематокрит, %	50,91 $\pm$ 0,87	51,18 $\pm$ 0,63

Таблица 9

Изменение показателей реологии крови в зависимости от причины, вызвавшей хроническую сердечную недостаточность, у больных со 2_A стадией ($M \pm m$)

Показатель	Причины, вызвавшие ХСН		
	Ишемическая болезнь сердца (n = 26)	Ревматические пороки сердца (n = 8)	Дилатационная кардиомиопатия (n = 5)
Вязкость крови при скоростях сдвига: 10 с^{-1}	8,98 $\pm$ 0,36	9,19 $\pm$ 0,45	8,12 $\pm$ 0,51
200 с^{-1} , сПз	4,72 $\pm$ 0,10	4,65 $\pm$ 0,14	4,60 $\pm$ 0,15
Вязкость плазмы, сПз	1,42 $\pm$ 0,019	1,44 $\pm$ 0,031	1,42 $\pm$ 0,037
Гематокрит, %	53,10 $\pm$ 0,85	54,20 $\pm$ 1,05	52,40 $\pm$ 1,12

Таблица 10

Изменение показателей реологии крови в зависимости
от причины, вызвавшей хроническую сердечную
недостаточность, у больных со 2_Б - 3 стадией (M_{±m})

Показатель	Причины, вызвавшие ХСН		
	Ишемическая болезнь сердца (n = 20)	Ревматические пороки сердца (n = 9)	Дилатационная кардиомиопатия (n = 6)
Вязкость крови при скоростях сдвига: 10 с ⁻¹	10,32±0,43	10,58±0,56	10,77±0,58
200 с ⁻¹ , сПз	5,15±0,11	4,98±0,13	5,20±0,15
Вязкость плаз- мы, сПз	1,48±0,020	1,47±0,028	1,50±0,031
Гематокрит, %	55,75±0,96	57,53±1,12	56,70±1,15

Из представленных таблиц 8, 9, 10 видно, что нет достоверных различий изучаемых показателей реологии крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от этиологии.

Изучаемые параметры реологии крови обследованных больных представлены в таблице II. При вискозиметрическом исследовании у больных с I стадией хронической сердечной недостаточности выявлено повышение вязкости крови по сравнению со здоровыми как при низкой скорости сдвига ($p < 0,05$), так и высокой ($p > 0,05$). У больных со 2_А стадией хронической сердечной недостаточности отмечаются еще более высокие показатели вязкости крови, которые статистически достоверно отличаются от показателей здоровых и предыдущей стадии сердечной недостаточности. При тяжелой сердечной недостаточности 2_Б - 3 стадии установлены наиболее высокие показатели вязкости крови, которые достоверно выше, чем у больных со 2_А стадией, при скорости сдвига 10 с⁻¹ ($p < 0,001$) и при скорости сдвига 200 с⁻¹ ($p < 0,01$).

Таблица II

Реологические свойства крови у больных
с хронической сердечной недостаточностью ($M_{\pm m}$)

Показатель	Здоровые (п = 15)	Стадия ХСН		
		I	2 _A	2 _B - 3
		(п = 15)	(п = 39)	(п = 35)
Вязкость крови при скоростях сдвига:				
10 с ⁻¹	7,13±0,25	7,93±0,28*	8,91±0,27*,**	10,46±0,31*,**
200 с ⁻¹ , сПз	4,20±0,08	4,37±0,10	4,69±0,08*,**	5,11±0,09*,**
Вязкость плазмы, сПз				
	1,27±0,016	1,34±0,017*	1,42±0,015*,**	1,48±0,016*,**
Гемато- крит, %				
	50,47±0,77	51,18±0,63	53,20±0,67*,**	56,37±1,05*,**

Примечание: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми
($p < 0,05$);

** - различия достоверны по сравнению с предыдущей
стадией ХСН ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью выявлен синдром гипервязкости крови, степень выраженности которого зависит от стадии заболевания, то есть с нарастанием явлений сердечной недостаточности вязкость крови становится более высокой.

Как известно, основными факторами, влияющими на вязкость крови, являются гематокрит, вязкость плазмы, агрегация и деформируемость эритроцитов. Чтобы определить генез повышения вязкости крови у больных с хронической сердечной недостаточностью, мы провели анализ некоторых показателей.

Исследование вязкости плазмы у больных с хронической сердечной недостаточностью показало, что имеются значительные отли-

чия от здоровых (табл. II). У больных с I стадией сердечной недостаточности вязкость плазмы достигает $1,34 \pm 0,017$ сПз, что достоверно отличается от здоровых ($p < 0,01$). При хронической сердечной недостаточности 2_A стадии показатели вязкости плазмы увеличиваются до $1,42 \pm 0,015$ сПз, что достоверно выше, чем у больных предыдущей группы ($p < 0,01$). И максимальных значений вязкость плазмы достигает у больных с тяжелой сердечной недостаточностью - $1,48 \pm 0,016$ сПз, что достоверно отличается от показателя больных 2_A стадии ($p < 0,01$).

Изучение показателей венозного гематокрита (табл. II) показало, что при I стадии хронической сердечной недостаточности этот показатель достоверно не отличается от здоровых. При 2_A стадии показатель гематокрита достигает $53,20 \pm 0,67$ %, что достоверно отличается от здоровых и показателей больных предыдущей группы ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). У больных $2_B - 3$ стадии хронической сердечной недостаточности показатели гематокрита еще более высокие - $56,37 \pm 1,05$ %, достоверно отличаясь от показателей больных 2_A стадии ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью имеются выраженные нарушения реологии крови, проявляющиеся синдромом высокой вязкости крови. Одними из факторов, способствующих развитию этого синдрома, являются увеличенные показатели гематокрита и вязкости плазмы.

При корреляционном анализе показателей реологии крови у больных с хронической сердечной недостаточностью выявлена тесная связь между гематокритом и вязкостью крови ($r = +0,877$, $p < 0,01$; рис. 6), вязкостью плазмы и вязкостью крови ($r = +0,747$, $p < 0,01$). Установленные положительные корреляционные связи подтверждают факт, что гематокрит и вязкость плазмы являются одними из основных факторов, влияющих на вязкость крови,

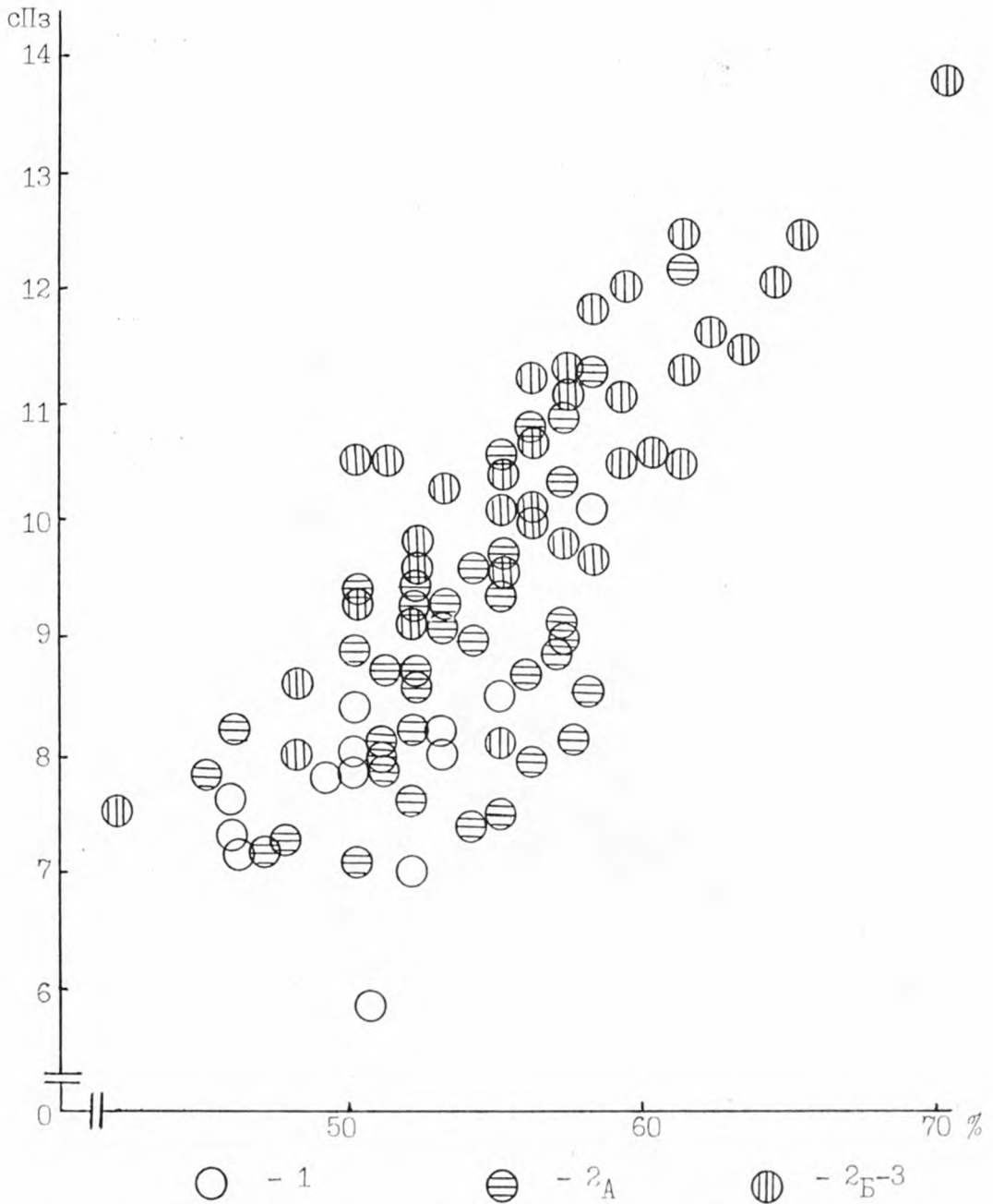


Рис. 6. Зависимость между вязкостью крови /по оси ординат/ и показателем гематокрита /по оси абсцисс/ у больных с хронической сердечной недостаточностью / $r = +0,877$, $p < 0,01$ /.

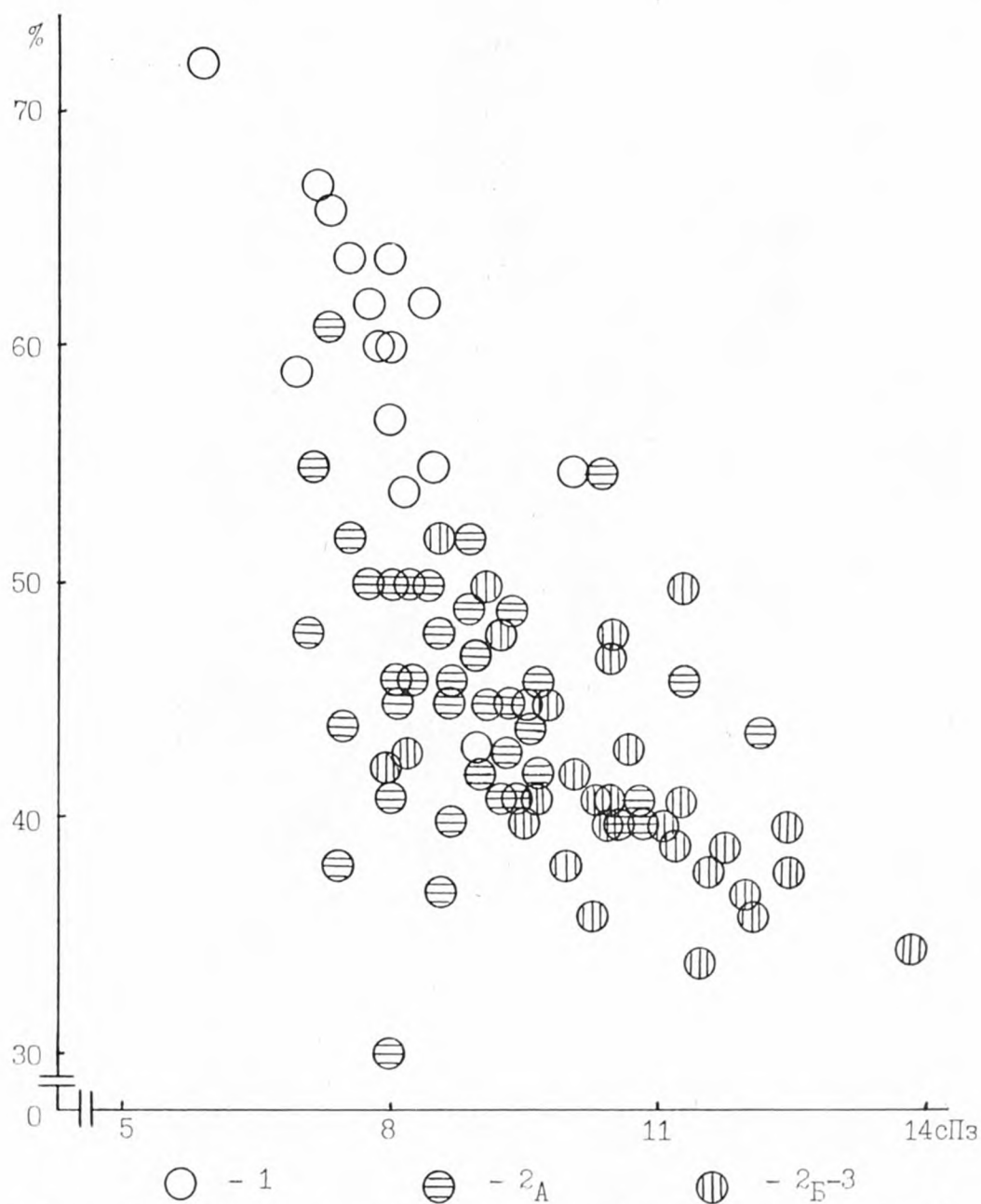


Рис. 7. Зависимость между фракцией выброса /по оси ординат/ и вязкостью крови /по оси абсцисс/ у больных с хронической сердечной недостаточностью / $r = -0,756$, $p < 0,01$ /.

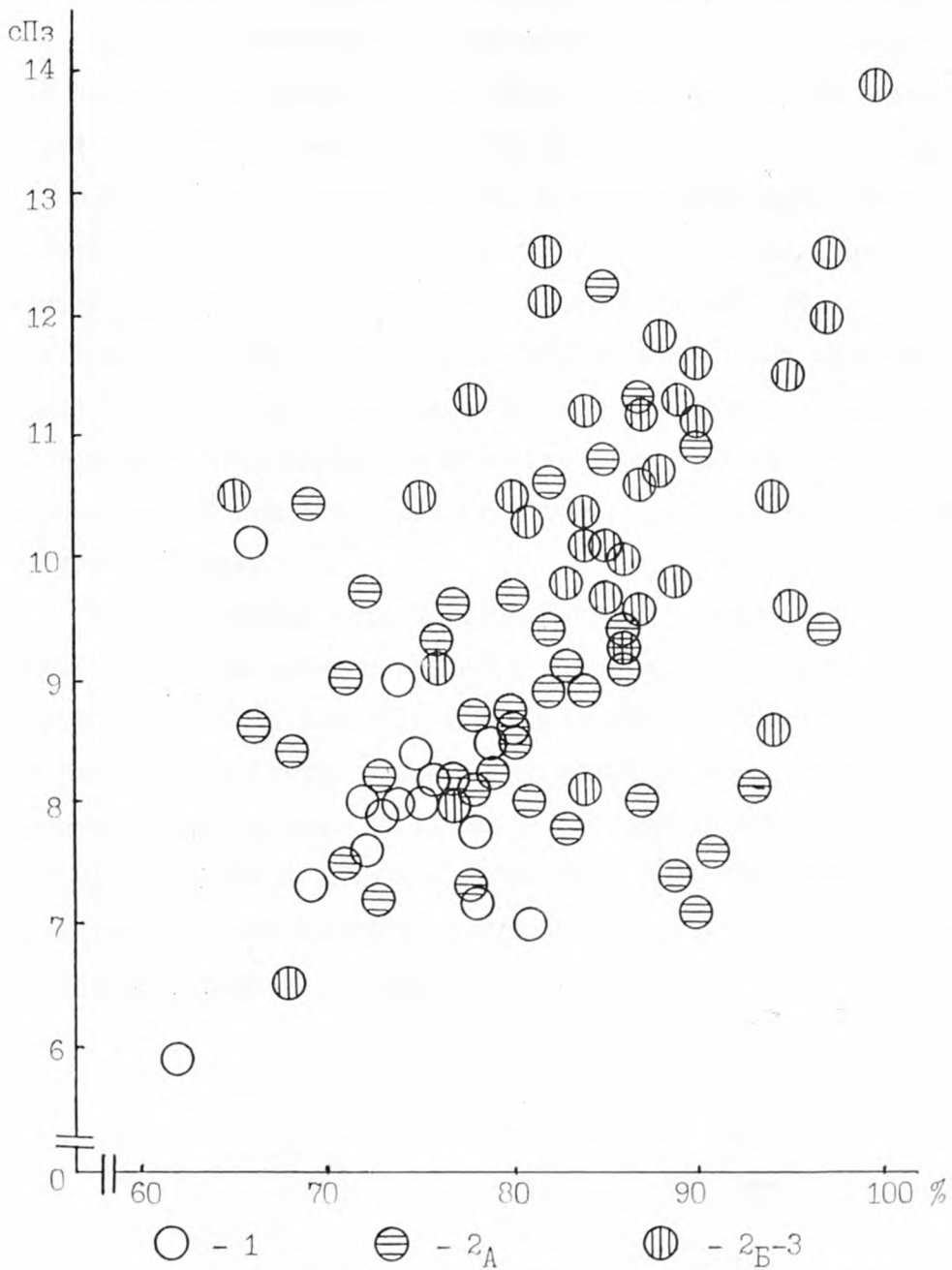


Рис. 8. Зависимость между вязкостью крови /по оси ординат/ и степенью агрегации тромбоцитов /по оси абсцисс/ у больных с хронической сердечной недостаточностью / $r = +0,795$, $p < 0,01$ /.

в том числе и у больных с хронической сердечной недостаточностью.

При корреляционном анализе между показателями сократительной способности миокарда и реологии крови обнаружена тесная отрицательная связь между фракцией выброса и вязкостью крови ($r = -0,756$, $p < 0,01$; рис. 7), а также между фракцией выброса и гематокритом ($r = -0,870$, $p < 0,01$). Выявление этих связей наводит на мысль, что синдром высокой вязкости крови является одним из факторов, который развивается вследствие снижения сократительной способности миокарда и в дальнейшем способствует прогрессированию сердечной недостаточности из-за повышения периферического сосудистого сопротивления. Следовательно, формируется порочный круг.

Также выявлена тесная положительная корреляционная связь между вязкостью крови и степенью агрегации тромбоцитов ($r = +0,795$, $p < 0,01$; рис. 8). Известно, что тромбоциты практически не влияют на вязкость крови из-за малой величины и малой массы в единице объема крови. По-видимому, нарушения реологических свойств крови являются одними из моментов, способствующих изменению функциональной активности тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью.

ГЛАВА 4. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В динамическом наблюдении находился 21 больной, из них 11 человек со 2_А и 10 со 2_Б - 3 стадиями хронической сердечной недостаточности. Больные этой группы получали традиционную терапию, им назначались сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин, целанид), мочегонные (фуросемид, верошпирон), по показаниям коронароактивные и гипотензивные препараты в общепринятых дозировках. Традиционное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью в большинстве случаев привело к существенному клиническому улучшению: уменьшились застойные хрипы в легких, одышка, сократилась печень, исчезли или уменьшились отеки на нижних конечностях. При исследовании системы гемостаза и реологических свойств крови у больных с сердечной недостаточностью выявлены определенные закономерные изменения, зависящие от стадии заболевания и от проводимой терапии соответствующих стадий.

4.1. Изменение гемостаза при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

При исследовании АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в динамике лечения у больных со 2_А стадией хронической сердечной недостаточности установлено, что степень агрегации тромбоцитов с $79,36 \pm 1,73$ % увеличилась до $83,36 \pm 1,40$ % (рис. 9), что статистически недостоверно ($p > 0,05$). Число случаев спонтанной агрегации в процессе лечения не изменилось (табл. 12). До лечения спонтанная агрегация тромбоцитов была у 2 человек, что составляет 18,2 %, и после лечения также у 2. Отмечается усугубление нарушений процесса дезагрегации тромбоцитов на фоне традиционной тера-

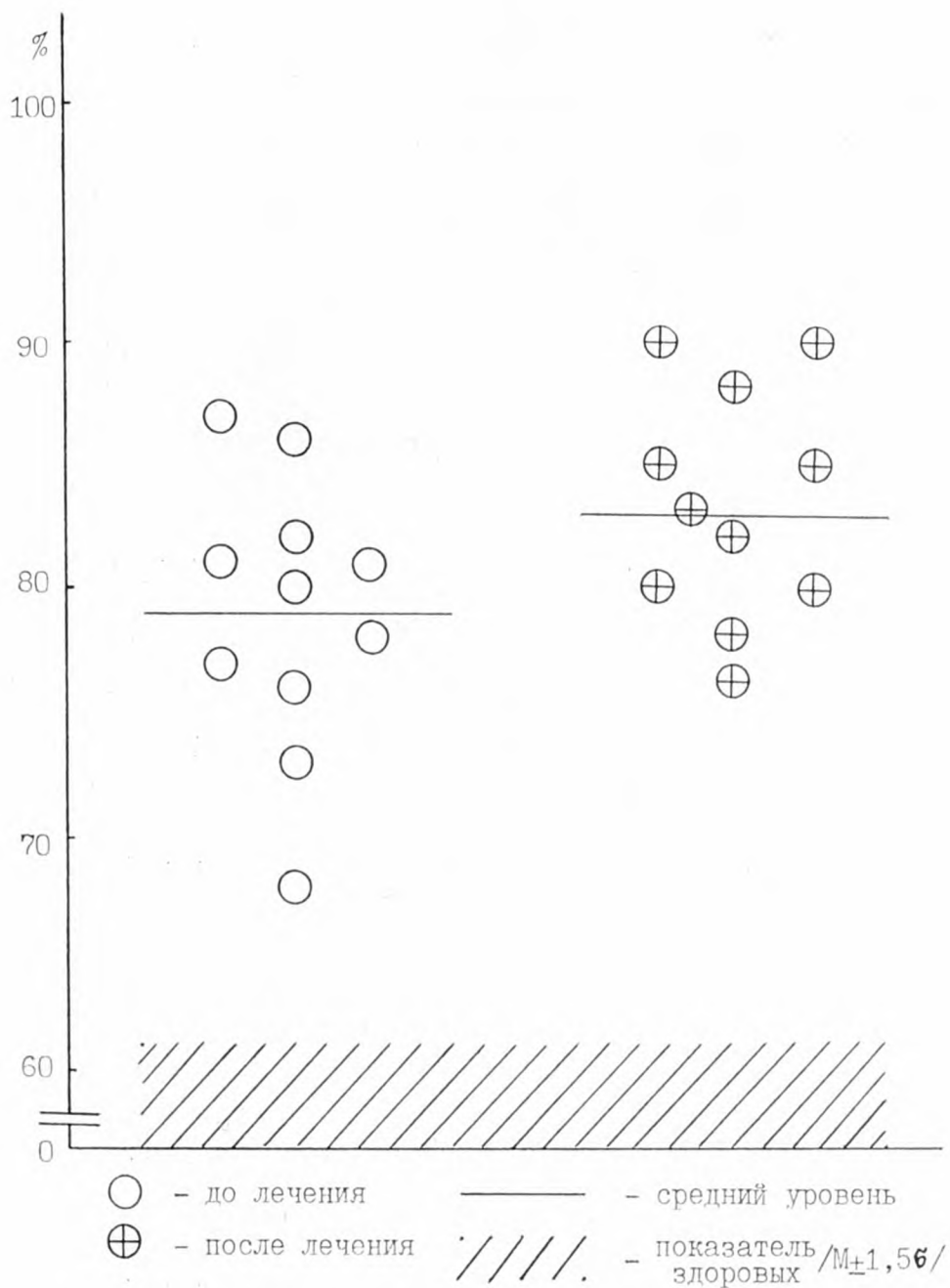


Рис. 9. Влияние традиционной терапии на степень АДП-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

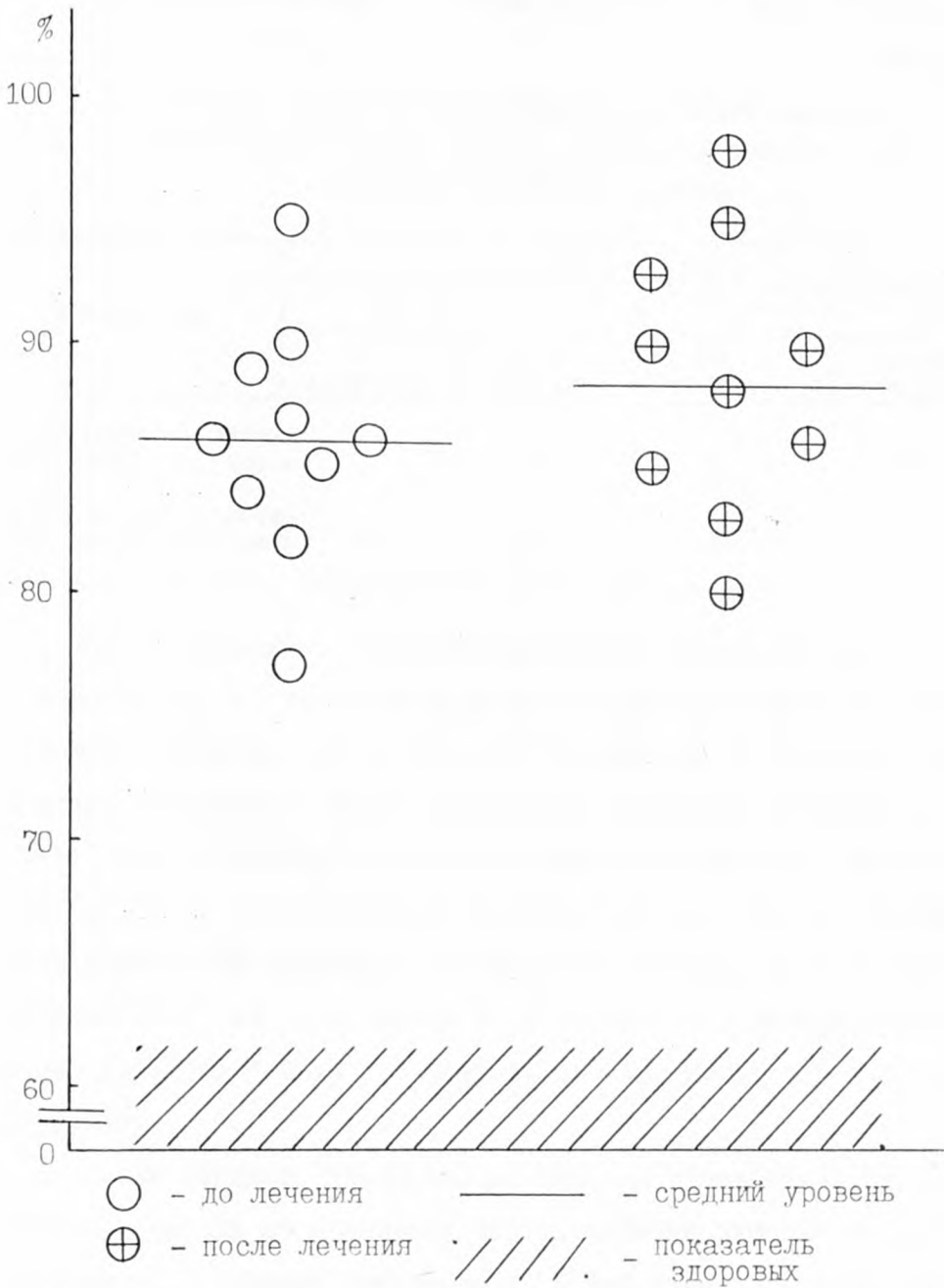


Рис. 10. Влияние традиционной терапии на степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_B-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

пии (табл. 12). До лечения необратимая агрегация была у 8 человек, что составляет 72,7 %, после лечения - у всех 11 больных.

Таблица 12

Влияние традиционной терапии на агрегационную способность тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью

Показатель	Стадия ХСН			
	2 _А (n = 11)		2 _Б - 3 (n = 10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спонтанная агрегация, число случаев	2	2	2	3
Необратимая агрегация, число случаев	8	11	9	10

При исследовании АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_Б - 3 стадией сердечной недостаточности на фоне традиционной терапии, так же как и у больных со 2_А стадией, не отмечено достоверного изменения степени агрегации тромбоцитов (рис. 10). До лечения степень агрегации тромбоцитов составила $86,10 \pm 1,50$ %, после лечения $88,60 \pm 1,66$ % ($p > 0,05$). Числе случаев спонтанной агрегации тромбоцитов увеличилось с 2, что составляло 20 %, до 3, составив 30 % (табл. 12). Необратимая агрегация до лечения была у 9 человек (90 %), после лечения - у всех 10 больных.

Таким образом, традиционная терапия хронической сердечной недостаточности не оказывает благоприятного влияния на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, более того, процессы дезагрегации нарушаются после лечения у всех обследованных.

При динамическом исследовании гемостаза методом тромбоэластографии у больных со 2_А стадией хронической сердечной недоста-

точности отмечается усиление явлений гиперкоагуляции крови (табл. 13).

Таблица 13

Влияние традиционной терапии на показатели тромбоэластограммы у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности (M_{±m})

Показатель	До лечения	После лечения	p
R, мин	11,05 _{±0,63}	8,89 _{±0,73}	< 0,05
K, мин	6,89 _{±0,43}	4,67 _{±0,41}	< 0,01
MA, мм	33,09 _{±1,07}	36,27 _{±0,84}	< 0,05
ТЭП, ед	2,21 _{±0,17}	2,96 _{±0,21}	< 0,05
ИК, ед	0,67 _{±0,053}	0,89 _{±0,043}	< 0,01

Как видно из представленной таблицы, у больных со 2_A стадией сердечной недостаточности достоверно укоротились время реакции и время коагуляции, увеличились максимальная амплитуда, тромбоэластографический показатель и индекс коагуляции.

Показатели тромбоэластограммы в динамике лечения у больных со 2_B - 3 стадией сердечной недостаточности представлены в таблице 14.

У больных со 2_B - 3 стадией хронической сердечной недостаточности также отмечается тенденция к усилению явлений гиперкоагуляции крови, но не по всем показателям тромбоэластограммы, в отличие от больных со 2_A стадией сердечной недостаточности. Достоверно уменьшилось время реакции, увеличились максимальная амплитуда и тромбоэластографический показатель. Изменение времени коагуляции и индекса коагуляции хотя и несет гиперкоагуляционный характер, но статистически недостоверный.

Таблица I4

Влияние традиционной терапии на показатели
тромбоэластограммы у больных со 2_Б - 3 стадией
хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	p
R, мин	12,63 $\pm$ 0,55	10,79 $\pm$ 0,60	< 0,05
K, мин	6,25 $\pm$ 0,33	5,87 $\pm$ 0,41	> 0,05
MA, мм	31,00 $\pm$ 0,95	34,70 $\pm$ 1,10	< 0,05
ТЭП, ед	1,74 $\pm$ 0,11	2,05 $\pm$ 0,08	< 0,05
ИК, ед	0,64 $\pm$ 0,052	0,73 $\pm$ 0,046	> 0,05

Таким образом, традиционная терапия хронической сердечной недостаточности не только не уменьшает явления гиперкоагуляции крови, которые установлены при данной патологии, но способствует усугублению неблагоприятных сдвигов в системе гемостаза. Эта тенденция наиболее выражена у больных со 2_А стадией сердечной недостаточности. При 2_Б - 3 стадии эти изменения также имеют место, но менее выражены.

4.2. Изменение реологических свойств крови при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

При вискозиметрическом исследовании у больных со 2_А стадией хронической сердечной недостаточности на фоне традиционной терапии достоверных изменений вязкости крови не наблюдалось. При скорости сдвига 10 с⁻¹ до лечения вязкость крови составила 9,17 $\pm$ 0,43 сПз, после лечения 8,90 $\pm$ 0,36 сПз ($p > 0,05$). При сдвиговой скорости 200 с⁻¹ вязкость крови до лечения - 4,80 $\pm$ 0,08 сПз, после лечения - 4,75 $\pm$ 0,12 сПз ($p > 0,05$). Средние показатели изу-

чаемых минимальной и максимальной скоростей сдвига показывают незначительное уменьшение вязкости крови. Но при рассмотрении представленных на рисунке II реологических кривых эти изменения касаются не всех скоростей сдвига. Так, в пределах $65-130 \text{ с}^{-1}$ вязкость крови незначительно повышается, а в пределах $130-180 \text{ с}^{-1}$ показатели до и после лечения без динамики.

У больных со $2_B - 3$ стадией хронической сердечной недостаточности отмечается повышение вязкости крови при всех скоростях сдвига, что отображено на рисунке 12. Так, при скорости сдвига 10 с^{-1} вязкость крови до лечения была $9,88 \pm 0,35 \text{ сПз}$, после лечения $11,64 \pm 0,67$ ($p < 0,05$). При скорости сдвига 200 с^{-1} вязкость крови до лечения составила $5,00 \pm 0,12 \text{ сПз}$, после лечения $5,36 \pm 0,11 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$).

Итак, традиционная терапия хронической сердечной недостаточности у больных со 2_A стадией не влияет на вязкостные свойства крови, в отличие от больных со $2_B - 3$ стадией сердечной недостаточности, где вязкость крови достоверно увеличивается, то есть синдром гипервязкости крови становится более выраженным.

Исследование вязкости плазмы у больных со 2_A стадией сердечной недостаточности установило, что этот показатель по средним значениям не меняется в процессе лечения (рис. 13). До лечения вязкость плазмы составила $1,40 \pm 0,023 \text{ сПз}$, после лечения $1,40 \pm 0,033 \text{ сПз}$. Но среди больных этой группы динамика вязкости плазмы в процессе лечения различна: так, у 5 человек показатель не изменился, у 3 увеличился и у 3 человек вязкость плазмы уменьшилась. При исследовании вязкости плазмы у больных со $2_B - 3$ стадией хронической сердечной недостаточности в динамике лечения (рис. 14) отмечается достоверное повышение с $1,47 \pm 0,026 \text{ сПз}$ до $1,55 \pm 0,027 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$). В этой группе больных вязкость плазмы сохраняет свои значения в процессе лечения у 4 человек и у 6 по-

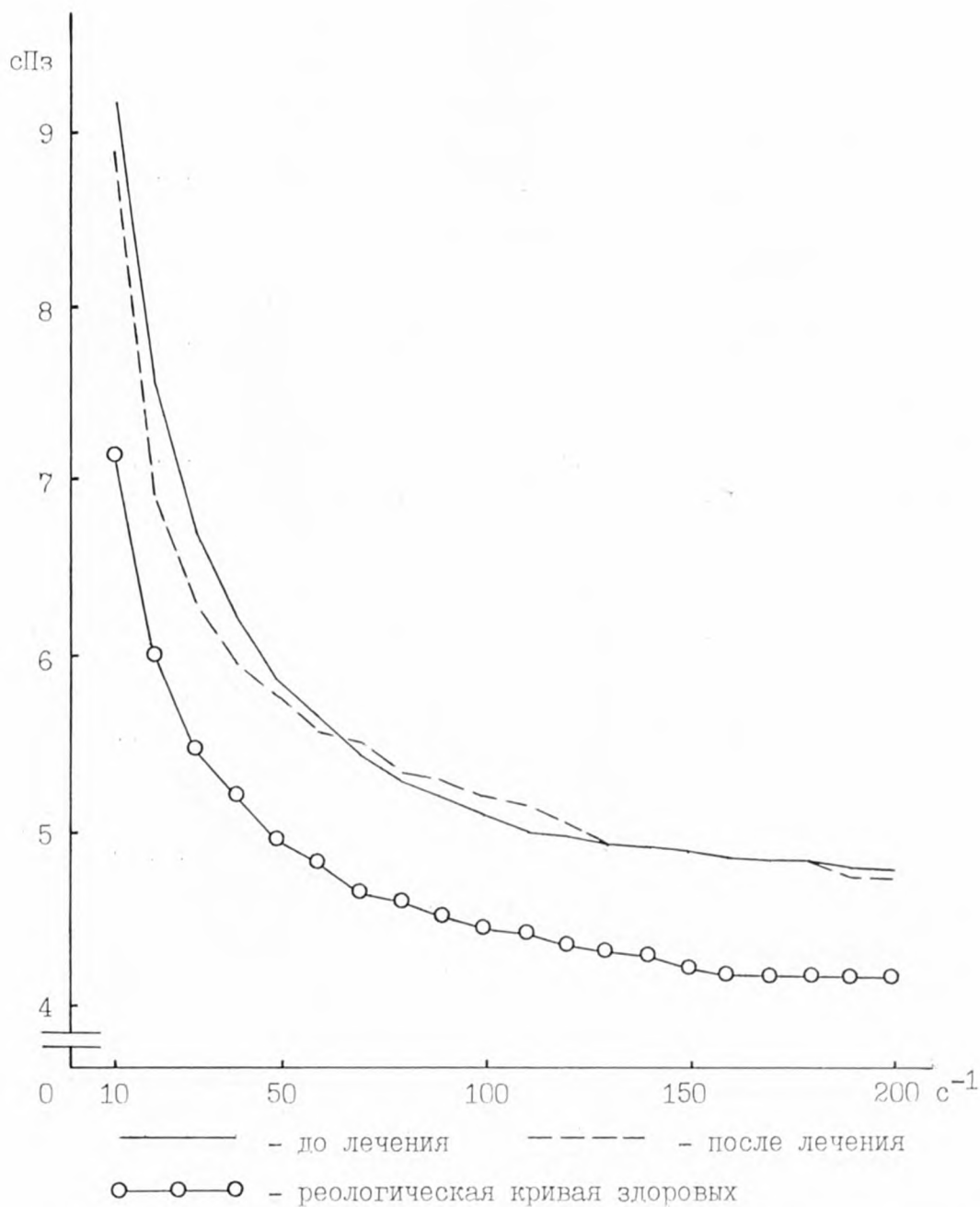


Рис. 11. Влияние традиционной терапии на реологическую кривую у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности /по оси абсцисс вязкость крови, по оси ординат скорость сдвига/.

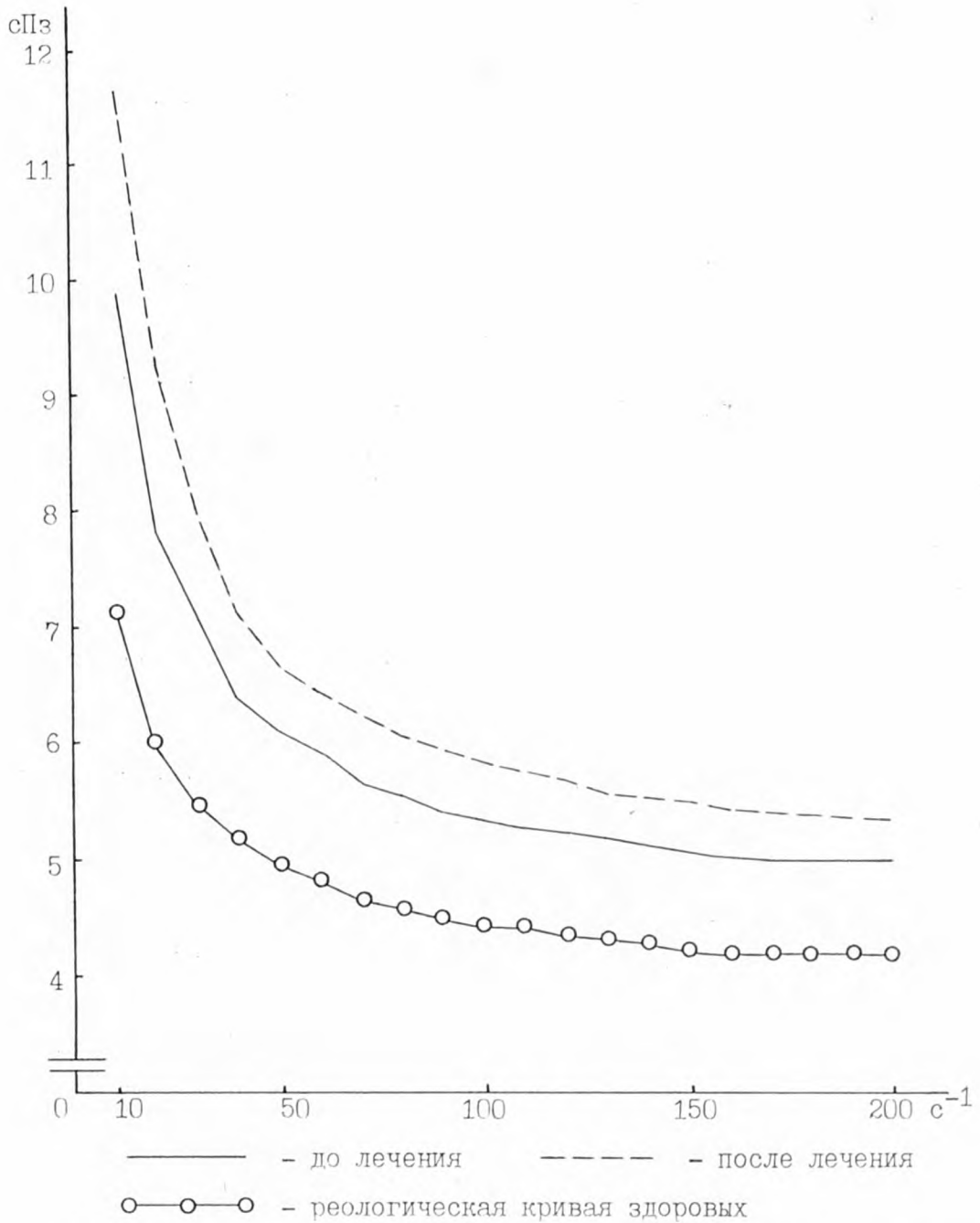


Рис. 12. Влияние традиционной терапии на реологическую кривую у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности /по оси абсцисс вязкость крови, по оси ординат скорость сдвига/.

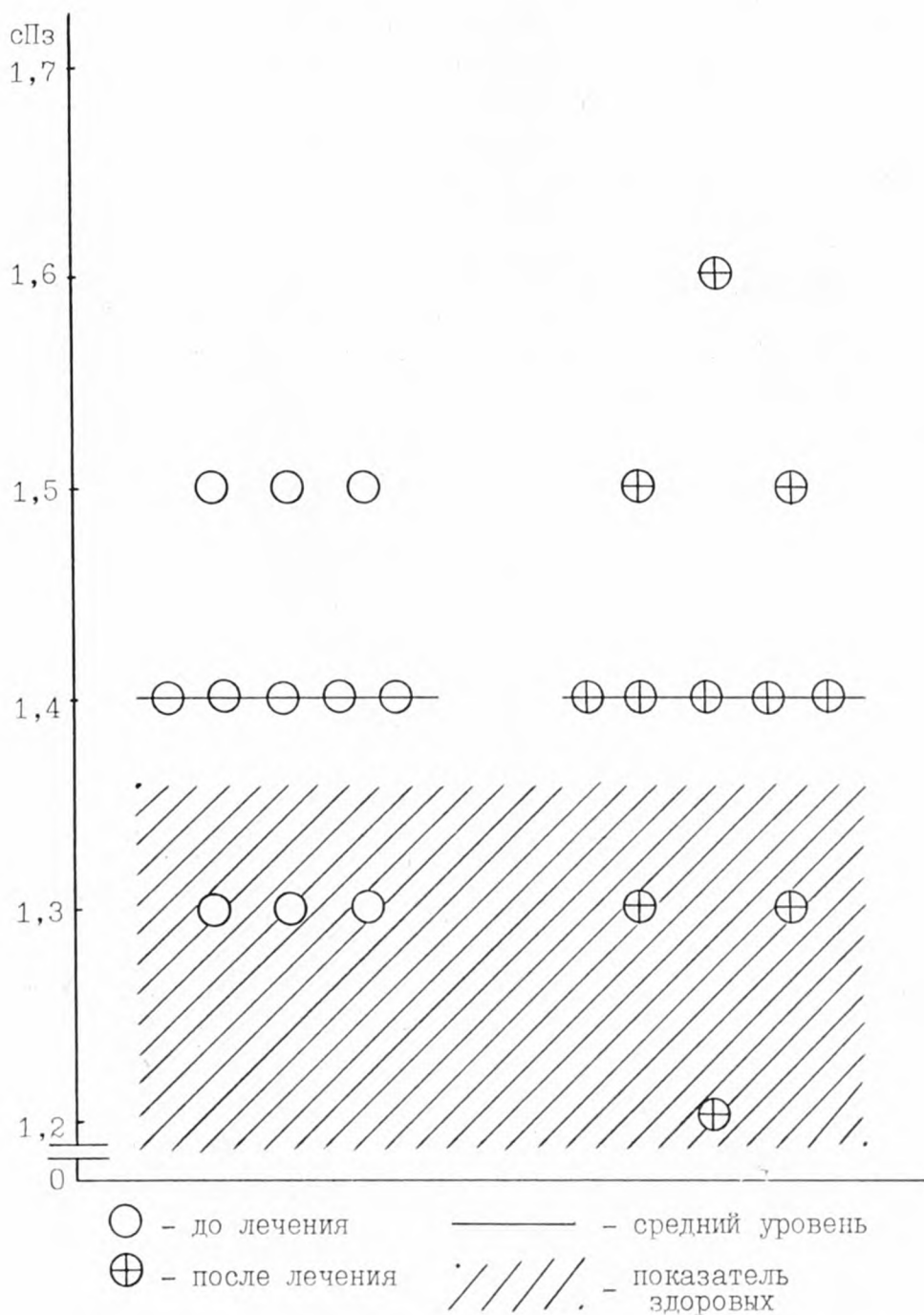


Рис. 13. Влияние традиционной терапии на вязкость плазмы у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

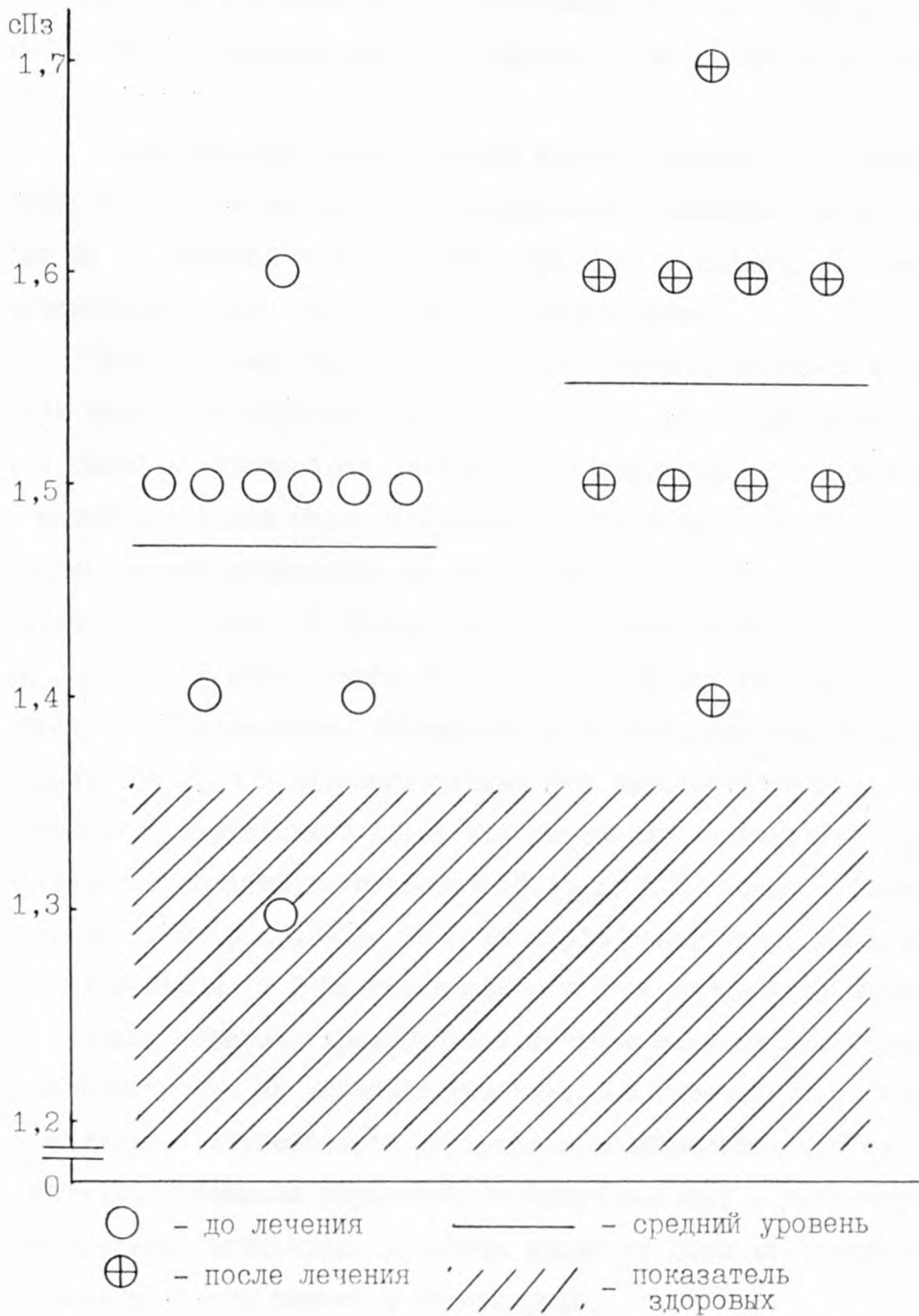


Рис. 14. Влияние традиционной терапии на вязкость плазмы у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

высилась. Ни у одного из обследованных больных с тяжелой сердечной недостаточностью вязкость плазмы в ходе лечения не уменьшилась.

Таким образом, традиционная терапия хронической сердечной недостаточности не влияет на показатели вязкости плазмы у больных со 2_А стадией и увеличивает при 2_Б - 3 стадиях, но динамика показателей среди больных не однонаправленная.

Исследование гематокрита на фоне лечения больных с хронической сердечной недостаточностью показало различную динамику показателей в зависимости от стадии заболевания. У больных со 2_А стадией сердечной недостаточности показатель гематокрита по средним значениям достоверно не изменился (рис. 15). До лечения гематокрит составил $52,85 \pm 1,02 \%$, после лечения $52,50 \pm 1,33 \%$ ($p > 0,05$). В этой группе больных у 6 человек гематокрит увеличился, у 5 уменьшился. Исследование гематокрита при лечении больных со 2_Б - 3 стадиях хронической сердечной недостаточности установило достоверное повышение изучаемого показателя (рис. 16). До лечения гематокрит составил $56,55 \pm 1,03 \%$, после лечения $59,98 \pm 1,12 \%$ ($p < 0,05$). Но показатель гематокрита увеличился не у всех больных, у 2 не изменился и у 1 человека уменьшился.

Таким образом, традиционное лечение хронической сердечной недостаточности не изменяет показатели гемореологии у больных со 2_А стадией и способствует ухудшению реологических свойств крови у больных с тяжелой сердечной недостаточностью - увеличивается интегральный показатель вязкость крови на фоне достоверного увеличения вязкости плазмы и гематокрита.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию хронической сердечной недостаточности препаратов, обладающих антитромботическими свойствами и улучшающих реологические свойства крови.

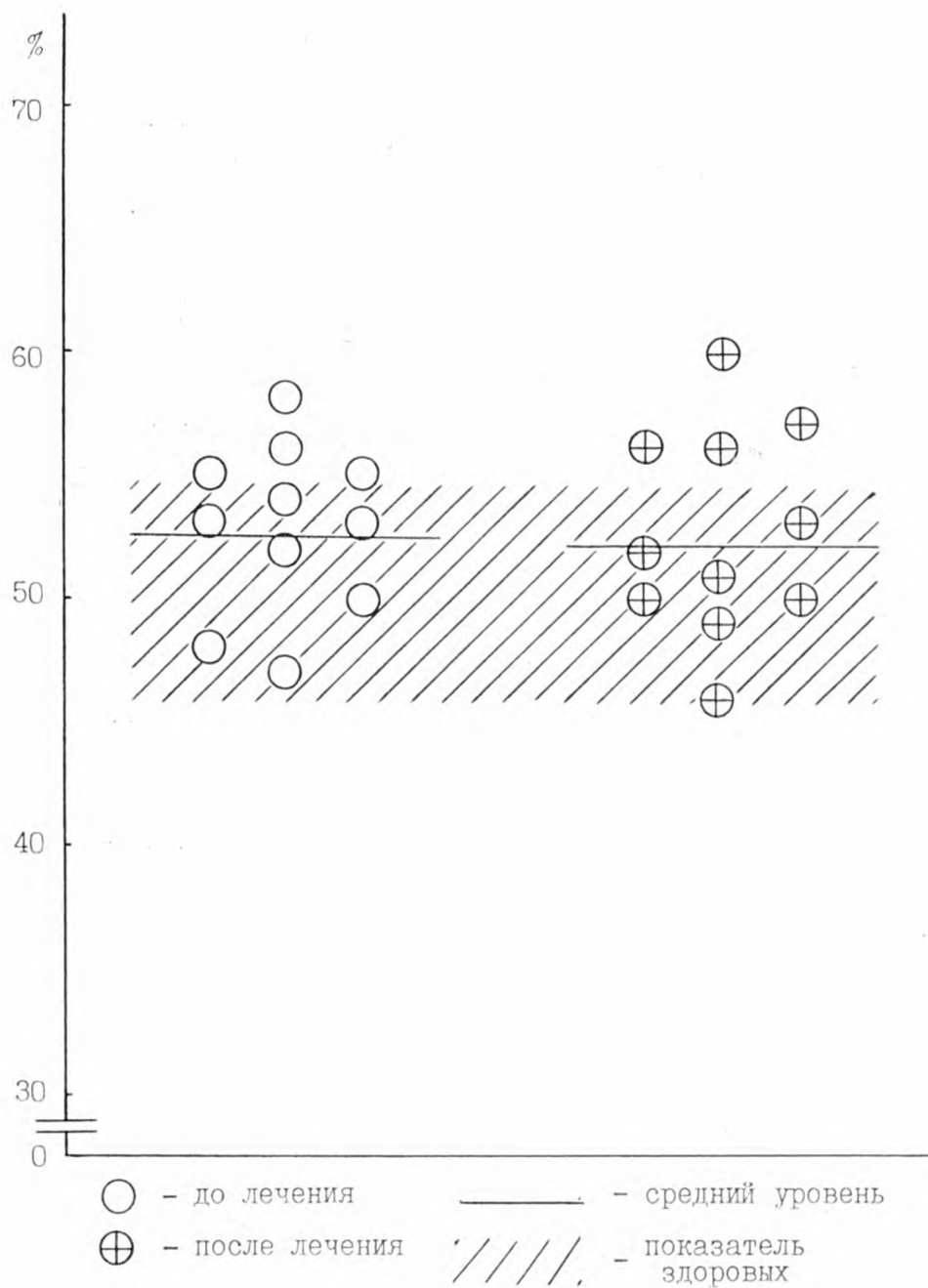


Рис. 15. Влияние традиционной терапии на показатель гематокрита у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

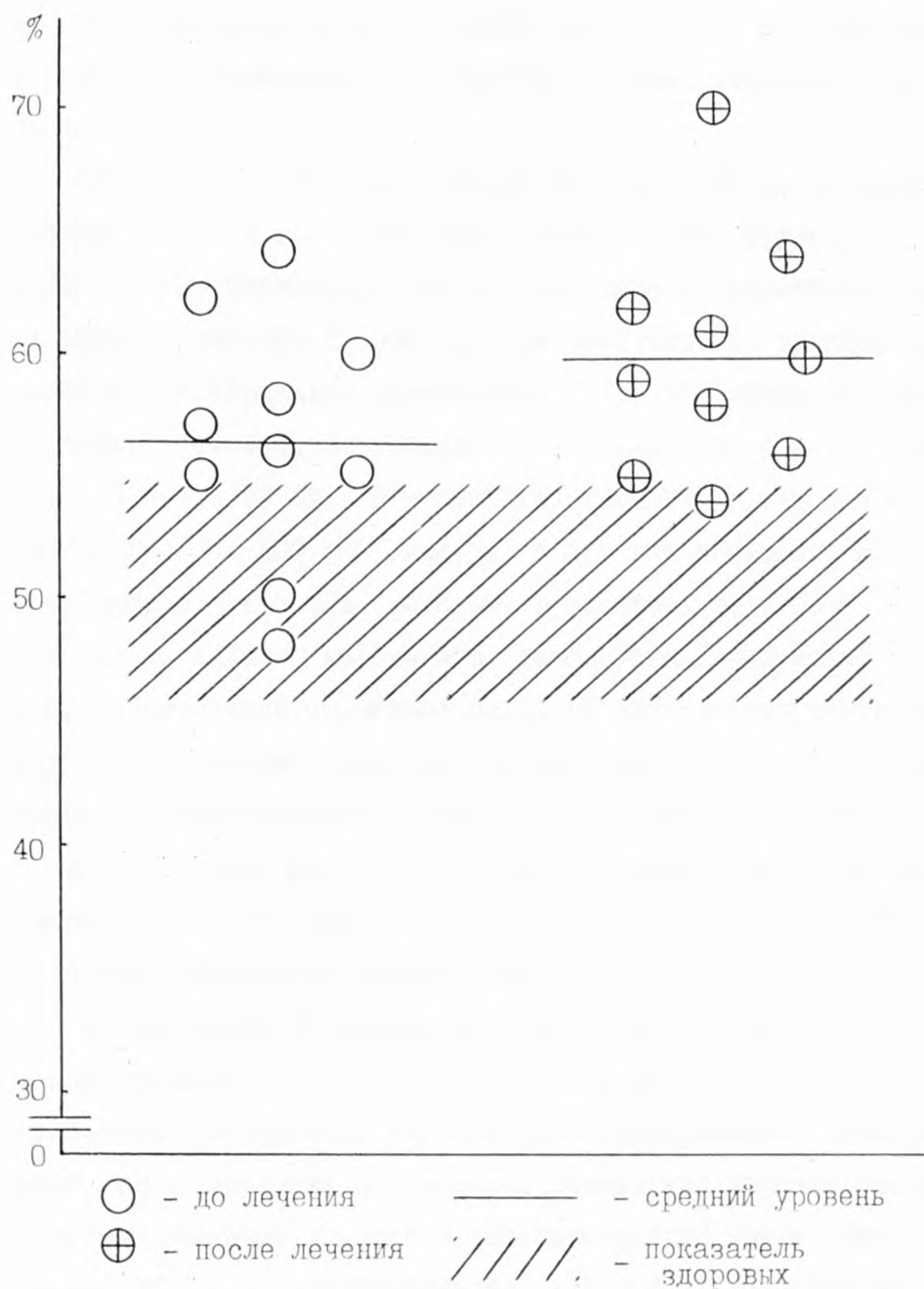


Рис. 16. Влияние традиционной терапии на показатель гематокрита у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

Влияние традиционной терапии на показатели гемостаза и реологии крови можно иллюстрировать выписками из историй болезни пациентов с различными стадиями хронической сердечной недостаточности.

Больной М-в, 65 лет. История болезни № 4345. Поступил в клинику 16.10.91 г. Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II ФКл. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность 2_A стадии. При поступлении: степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 77 %, агрегация необратимая. Показатели тромбоэластограммы: R - 11,10 мин, K - 7,17 мин, MA - 31 мм, ТЭП - 1,70 ед, ИК - 0,65 ед. Вязкость крови при скоростях сдвига 10 с⁻¹ и 200 с⁻¹ была 9,1 и 4,8 сПз соответственно. Вязкость плазмы - 1,4 сПз. Показатель гематокрита - 55 %. Больному проводилась терапия дигоксином, триампуром, нитронгом. По достижении клинического улучшения 02.11.91 произведено повторное исследование. Степень агрегации тромбоцитов - 82 %, необратимая. Показатели тромбоэластограммы: R - 9,0 мин, K - 4,67 мин, MA - 35 мм, ТЭП - 2,56 ед, ИК - 0,89 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ - 9,0 сПз, при 200 с⁻¹ - 4,8 сПз. Вязкость плазмы - 1,5 сПз. Показатель гематокрита - 52 %.

Из приведенной выписки истории болезни видно, что в процессе традиционной терапии больного со 2_A стадией сердечной недостаточности увеличилась степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, динамика показателей тромбоэластограммы свидетельствует об усилении признаков гиперкоагуляции крови (уменьшились показатели R и K, увеличились MA, ТЭП и ИК). Вязкость крови практически не изменилась на фоне повышения вязкости плазмы и снижения показателя гематокрита.

Больной А-н, 54 лет. История болезни № 3668. Поступил в клинику 27.08.91. Клинический диагноз: ИБС. Постинфарктный кар-

диосклероз. Мерцательная аритмия, тахисистолическая форма. Хроническая аневризма левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность 2_Б.

При поступлении степень агрегации тромбоцитов - 86 %, агрегация необратимая. Показатели тромбоэластограммы: R - 12,1 мин, K - 5,83 мин, MA - 29 мм, ТЭП - 1,62 ед, ИК - 0,62 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ - 11,6 сПз, при 200 с⁻¹ - 5,8 сПз. Вязкость плазмы - 1,5 сПз. Показатель гематокрита - 62 %. Больному проводилось лечение строфантин, лазиксом, дигоксином, фуросемидом, верошпироном, нитросорбидом. Повторное обследование 10.09.91. Степень агрегации тромбоцитов - 88 %, необратимая. Показатели тромбоэластограммы: R - 10,5 мин, K - 5,33 мин, MA - 33 мм, ТЭП - 2,08 ед, ИК - 0,71 ед. Вязкость крови при скоростях сдвига 10 с⁻¹ и 200 с⁻¹ - 12,8 и 6,1 сПз соответственно. Вязкость плазмы - 1,6 сПз. Показатель гематокрита - 70 %.

Из приведенного случая видно, что при традиционной терапии больного со 2_Б стадией недостаточности сердца сохранилась высокая степень агрегации тромбоцитов, усилились явления гиперкоагуляции крови по данным ТЭГ (уменьшились показатели R и K, увеличились MA, ТЭП и ИК). Усугубились нарушения реологических свойств крови - увеличилась вязкость крови на фоне повышения вязкости плазмы и увеличения показателя гематокрита.

ГЛАВА 5. АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полученные нами результаты свидетельствуют о нарушениях в системе гемостаза (повышение функциональной активности тромбоцитов, гиперкоагуляция крови) и реологии крови (развитие синдрома гипервязкости крови) у больных с хронической сердечной недостаточностью, которые усугубляются в процессе традиционного лечения. С целью коррекции выявленных нарушений мы включили в комплексную терапию хронической сердечной недостаточности ингибиторы агрегации тромбоцитов (ибустрин, тиклид). Антиагрегантная терапия проводилась двум группам больных. Одну группу составили 31 больной, из них 16 человек со 2_А и 15 со 2_Б - 3 стадиями сердечной недостаточности. Эти больные на фоне традиционной терапии принимали ингибитор агрегации тромбоцитов ибустрин в суточной дозе 400 мг перорально. В другую группу вошли 22 больных, из них 12 человек со 2_А и 10 пациентов со 2_Б - 3 стадиями хронической сердечной недостаточности. Больные этой группы принимали другой по механизму действия антиагрегантный препарат тиклид в суточной дозе 500 мг перорально также на фоне традиционной терапии. Курс лечения антиагрегантами (ибустрином, тиклидом) составил 12-14 дней. Больные обследовались в первые 2-3 дня пребывания в стационаре и после курса лечения.

5.1. Изменение гемостаза под влиянием антиагрегантной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью

5.1.1. Влияние ибустрина на гемостаз у больных с хронической сердечной недостаточностью

Исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у

больных со 2_A стадией сердечной недостаточности установило, что степень агрегации тромбоцитов после курсового лечения ибустрином достоверно уменьшилась с 80,2 $\pm$ 1,88 % до 60,7 $\pm$ 1,72 % ($p < 0,001$), что отображено на рисунке 17. Снижение степени агрегации тромбоцитов произошло у всех больных.

Таблица 15

Влияние ибустрина на агрегационную способность
тромбоцитов у больных с хронической
сердечной недостаточностью

Показатель	Стадия ХСН			
	2 _A (п = 16)		2 _Б - 3 (п = 15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спонтанная агрегация, число случаев	3	0	4	0
Необратимая агрегация, число случаев	15	7	13	7

Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных со 2_A стадией сердечной недостаточности до лечения была у 3 больных, что составляло 18,75 %, после лечения не наблюдалась (табл. 15). Улучшились процессы дезагрегации тромбоцитов, но не у всех пациентов. До лечения необратимая агрегация тромбоцитов была у 15 больных, что составляло 93,75 %, после лечения - у 7 человек, составив 43,75%.

Исследование влияния ибустрина на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных с тяжелой сердечной недостаточностью показало значительное снижение степени агрегации тромбоцитов у всех обследованных (рис. 18). До лечения степень агрегации тромбоцитов составила 84,0 $\pm$ 2,63 %, после лечения 57,2 $\pm$ 2,72 % ($p < 0,001$). Спонтанная агрегация тромбоцитов до лечения была у 4 человек (26,7 %), после лечения не наблюдалась (табл. 15). У

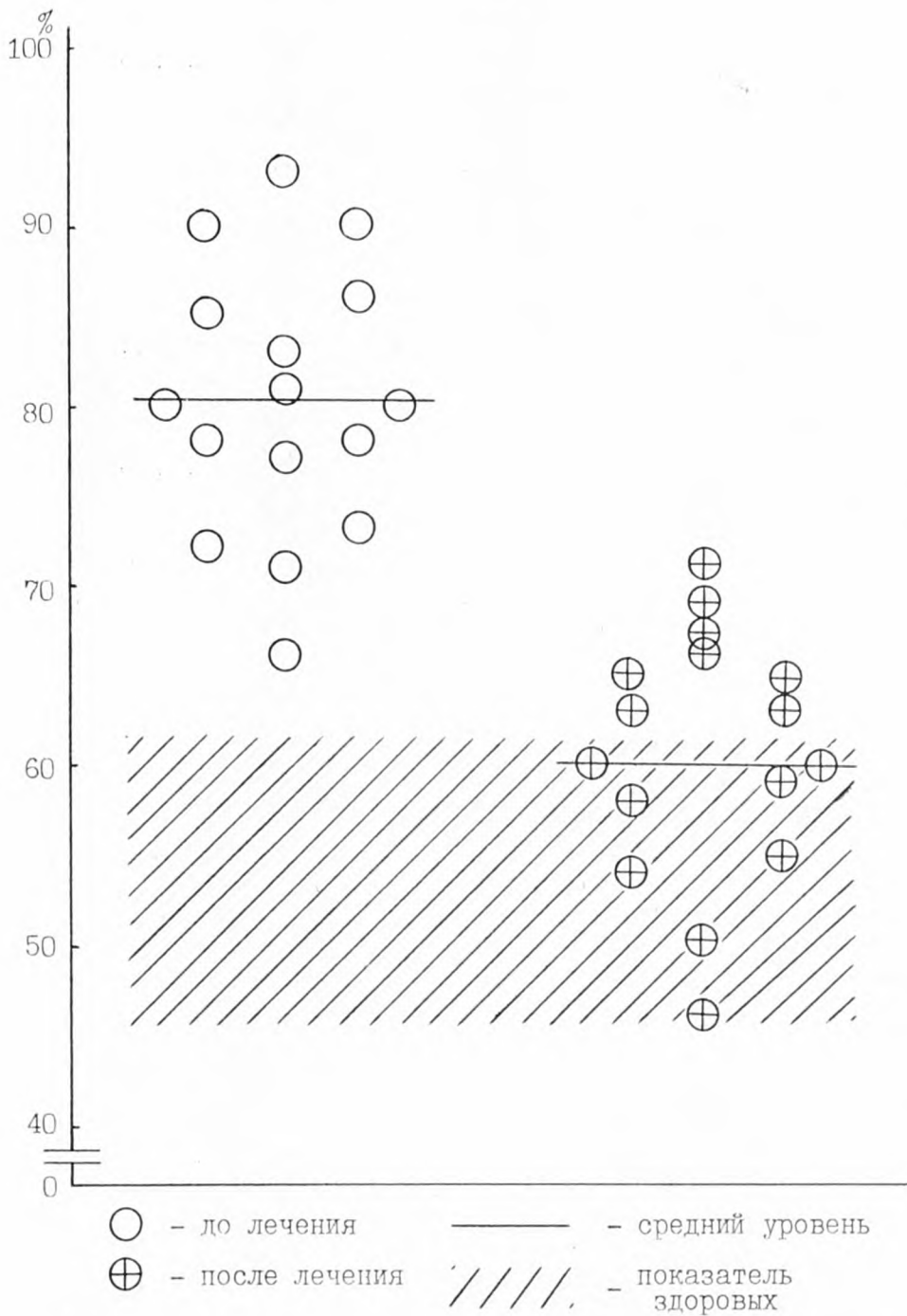


Рис. 17. Влияние ибупрофена на степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

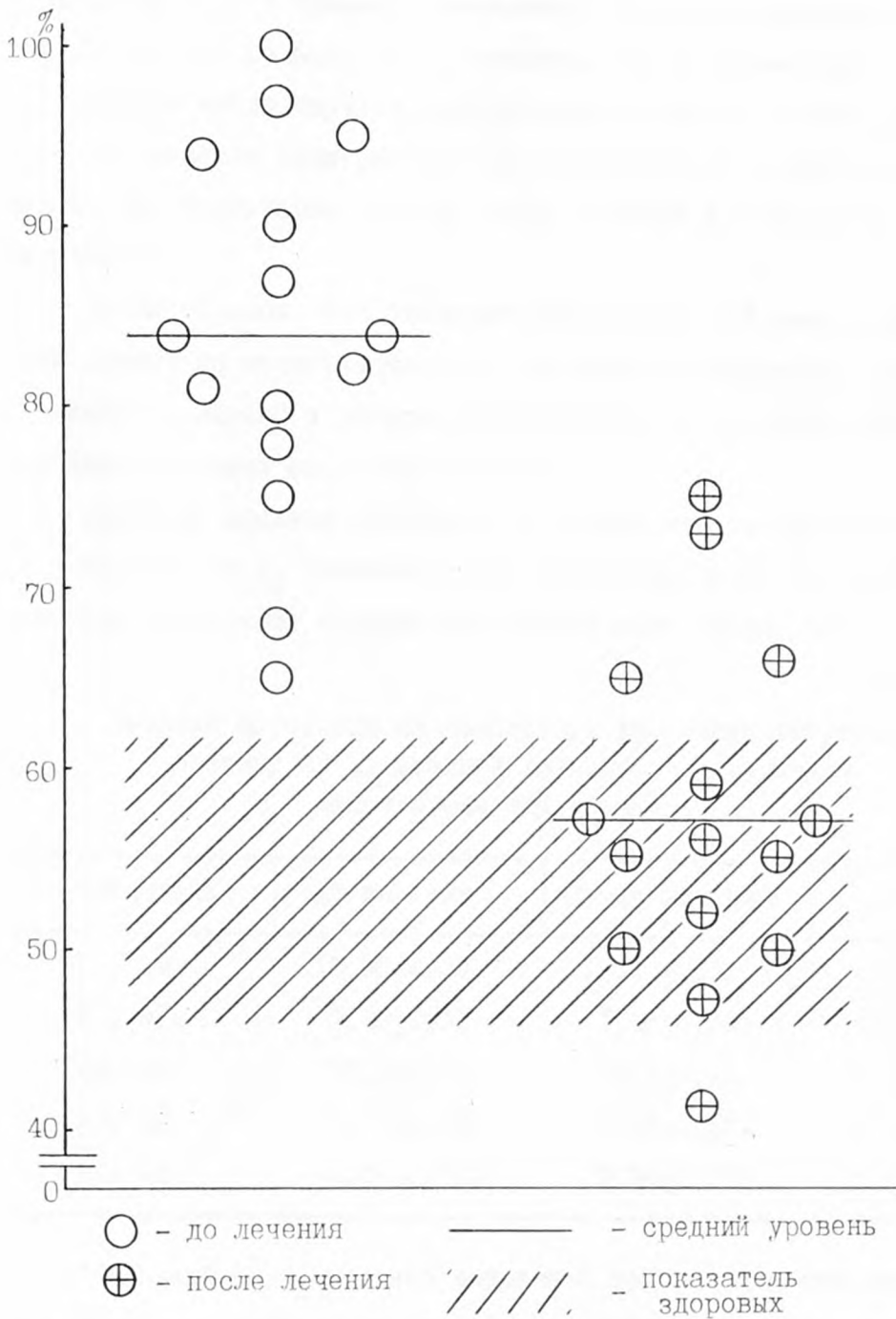


Рис. 18. Влияние ибупрофена на степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

больных со $2_B - 3$ стадией хронической сердечной недостаточности, так же как и у больных со 2_A стадией, под влиянием ибустрина уменьшилось число случаев необратимой агрегации тромбоцитов. До лечения процессы дезагрегации тромбоцитов были нарушены у 13 человек, что составляло 86,7 %, после лечения у 7 человек, составив 46,7 %.

Таким образом, под влиянием ибустрина у больных с хронической сердечной недостаточностью значительно снижается степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но процессы дезагрегации нормализуются не у всех больных.

Изучение влияния ибустрина на показатели тромбоэластограммы у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности показало уменьшение явлений гиперкоагуляции крови (табл. 16).

Таблица 16

Влияние ибустрина на показатели тромбоэластограммы у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	p
R, мин	$10,30 \pm 0,57$	$13,70 \pm 0,32$	$< 0,05$
K, мин	$5,83 \pm 0,30$	$7,43 \pm 0,38$	$< 0,05$
MA, мм	$37,0 \pm 1,10$	$29,2 \pm 1,15$	$< 0,05$
ТЭП, ед	$2,90 \pm 0,28$	$1,53 \pm 0,11$	$< 0,05$
ИК, ед	$0,84 \pm 0,067$	$0,59 \pm 0,035$	$< 0,05$

У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности под влиянием ибустрина достоверно увеличились время реакции и время коагуляции, уменьшились максимальная амплитуда, тромбоэластографический показатель и индекс коагуляции.

Динамика показателей тромбоэластограммы в процессе лечения

ибустрином у больных с тяжелой недостаточностью сердца представлена в таблице 17. У больных со 2_Б - 3 стадией хронической сердечной недостаточности время реакции и максимальная амплитуда меняются не достоверно, но уменьшение коагулируемых свойств крови произошло - достоверно увеличилось время коагуляции, уменьшились тромбоэластографический показатель и индекс коагуляции.

Таблица 17

Влияние ибустрина на показатели тромбоэластограммы у больных со 2_Б - 3 стадией хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	p
R, мин	11,83 $\pm$ 0,41	12,66 $\pm$ 0,30	> 0,05
K, мин	4,27 $\pm$ 0,70	5,36 $\pm$ 0,26	< 0,05
MA, мм	33,0 $\pm$ 0,75	31,0 $\pm$ 1,34	> 0,05
ТЭП, ед	2,34 $\pm$ 0,13	1,87 $\pm$ 0,07	< 0,05
ИК, ед	0,78 $\pm$ 0,03	0,66 $\pm$ 0,02	< 0,05

Следовательно, ибустрин оказывает благоприятное влияние на систему гемостаза, уменьшая явления гиперкоагуляции крови, у всех больных с хронической сердечной недостаточностью, но более выраженно воздействует на показатели тромбоэластограммы при 2_А стадии недостаточности сердца.

5.1.2. Влияние тиклида на гемостаз у больных с хронической сердечной недостаточностью

После курсового лечения тиклидом больных со 2_А стадией хронической сердечной недостаточности значительно уменьшилась степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у всех обследованных с 83,25 $\pm$ 2,29 % до 55,17 $\pm$ 1,39 % ($p < 0,001$), что достигает

показателя здоровых лиц (рис. 19). Спонтанная агрегация тромбоцитов до лечения была у 2 человек, что составляло 16,66 %, после лечения не наблюдалась (табл. 18). После лечения тиклидом полностью нормализуются процессы дезагрегации тромбоцитов. До лечения необратимая агрегация тромбоцитов была у 9 человек, составив 75,0 %, после лечения у всех больных агрегация тромбоцитов была обратимой.

Таблица 18

Влияние тиклида на агрегационную способность
тромбоцитов у больных с хронической
сердечной недостаточностью

Показатель	Стадия ХСН			
	2 _A (п = 12)		2 _Б - 3 (п = 10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спонтанная агрегация, число случаев	2	0	3	0
Необратимая агрегация, число случаев	9	0	9	0

Исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_Б - 3 стадией хронической сердечной недостаточности показало, что после курсового лечения тиклидом у всех обследованных больных значительно снизилась степень агрегации тромбоцитов (рис. 20). До лечения степень агрегации тромбоцитов была $87,10 \pm 1,84$ %, после лечения $51,70 \pm 1,63$ % ($p < 0,001$). Спонтанная агрегация тромбоцитов до лечения была у 3 больных (30 %), после лечения отсутствовала (табл. 18). Так же как и у больных со 2_A стадией сердечной недостаточности, у больных с тяжелой недостаточностью сердца полностью нормализовались процессы дезагрегации тромбоцитов. До лечения необратимая агрегация тромбоцитов была у 9 человек, что составляло 90 %, после лечения у всех больных аг-

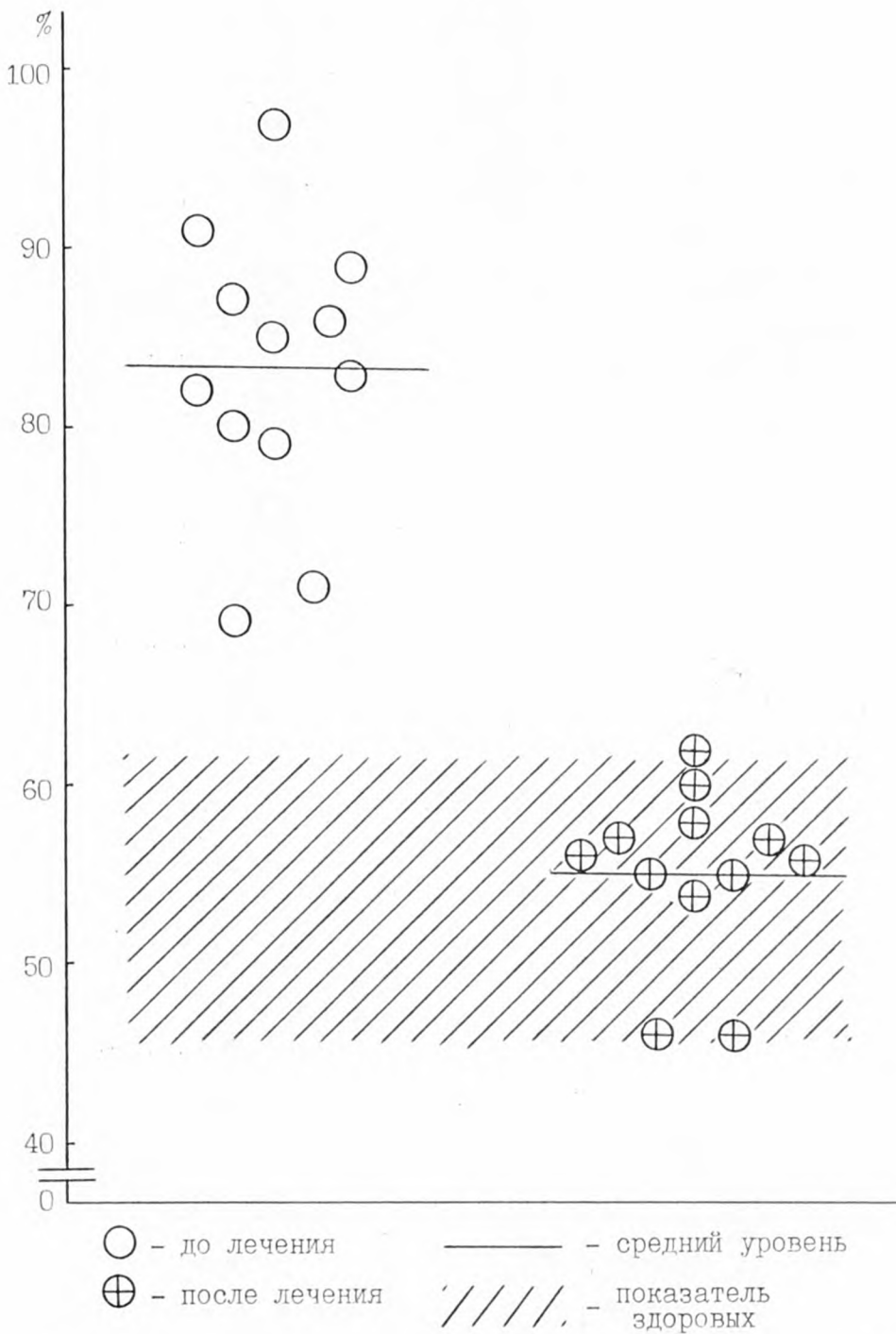


Рис. 19. Влияние тиклида на степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

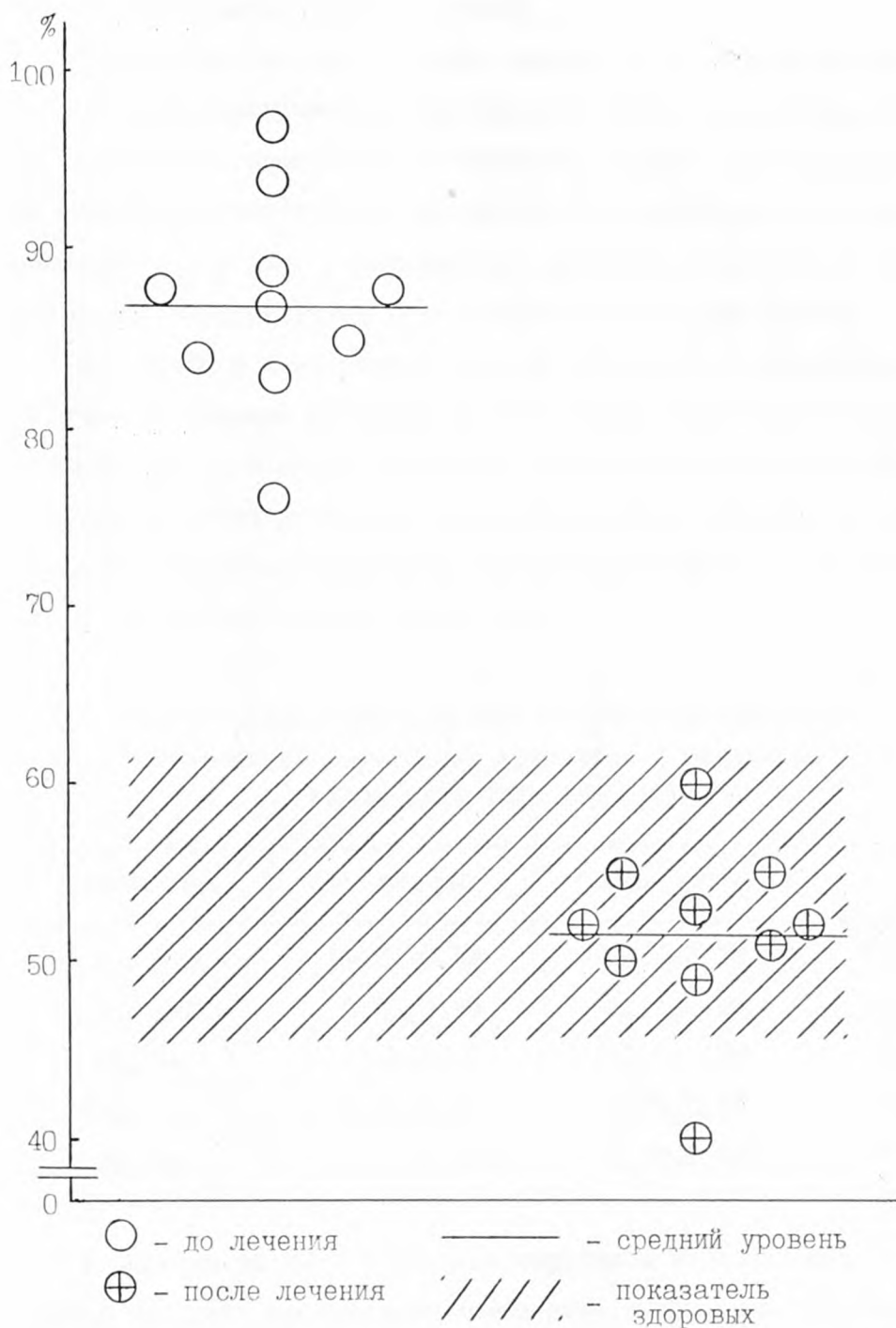


Рис. 20. Влияние тиклида на степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

регация тромбоцитов была обратимой.

Таким образом, под влиянием тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью значительно уменьшается функциональная активность тромбоцитов – снижается степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, не происходит спонтанной агрегации тромбоцитов и у всех нормализуются процессы дезагрегации тромбоцитов, что соответствует показателям контрольной группы.

Включение в комплексное лечение хронической сердечной недостаточности тиклида повлияло на показатели тромбоэластограммы. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности недостоверно увеличились время реакции и время коагуляции, достоверно уменьшились максимальная амплитуда, тромбоэластографический показатель и индекс коагуляции (табл. 19).

Таблица 19

Влияние тиклида на показатели тромбоэластограммы
у больных со 2_A стадией хронической сердечной
недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	p
R, мин	10,83 $\pm$ 0,59	12,25 $\pm$ 0,76	> 0,05
K, мин	6,30 $\pm$ 0,45	6,55 $\pm$ 1,00	> 0,05
MA, мм	35,6 $\pm$ 1,61	30,7 $\pm$ 1,18	< 0,05
ТЭП, ед	2,23 $\pm$ 0,10	1,83 $\pm$ 0,13	< 0,05
ИК, ед	0,77 $\pm$ 0,054	0,57 $\pm$ 0,061	< 0,05

У больных со 2_B – 3 стадией сердечной недостаточности после лечения тиклидом значительно изменились показатели тромбоэластограммы (табл. 20). Выявлено достоверное увеличение времени реакции и времени коагуляции. Значительно уменьшились максимальная амплитуда, тромбоэластографический показатель и индекс коагуля-

ции, достигая показателей здоровых лиц.

Таблица 20

Влияние тиклида на показатели тромбоэластограммы у больных со 2_Б - 3 стадией хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	p
R, мин	11,53 $\pm$ 0,66	14,50 $\pm$ 0,51	< 0,01
K, мин	5,10 $\pm$ 0,41	8,10 $\pm$ 0,61	< 0,01
MA, мм	32,5 $\pm$ 1,10	26,0 $\pm$ 1,25	< 0,01
ТЭП, ед	2,07 $\pm$ 0,11	1,17 $\pm$ 0,13	< 0,001
ИК, ед	0,71 $\pm$ 0,066	0,48 $\pm$ 0,045	< 0,05

Следовательно, тиклид улучшает параметры тромбоэластограммы у всех больных с хронической сердечной недостаточностью, но более выраженное влияние оказывает при тяжелой недостаточности сердца.

5.2. Влияние антиагрегантной терапии на реологию крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

5.2.1. Влияние ибустрина на реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Вискозиметрия крови до и после лечения ибустрином у больных со 2_А стадией сердечной недостаточности показала, что вязкость крови достоверно снизилась при всех скоростях сдвига (рис. 21). При скорости сдвига 10 с⁻¹ до лечения вязкость крови была 8,67 $\pm$ 0,35 сПз, после лечения 7,76 $\pm$ 0,23 сПз ($p < 0,05$); при скорости сдвига 200 с⁻¹ вязкость крови до лечения 4,58 $\pm$ 0,09 сПз, после лечения 4,24 $\pm$ 0,09 сПз ($p < 0,05$).

В процессе лечения ибустрином снижение вязкости крови произошло и у больных с тяжелой недостаточностью сердца (рис. 22). До лечения вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} была $10,83 \pm 0,43 \text{ сПз}$, после лечения $8,21 \pm 0,48 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$); при скорости сдвига 200 с^{-1} вязкость крови до лечения $5,19 \pm 0,19 \text{ сПз}$, после лечения $4,25 \pm 0,14 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$).

Итак, при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью ибустрином улучшились реологические свойства крови, то есть снизились исходно высокие показатели интегрального параметра вязкости крови как при 2_A , так и при $2_B - 3$ стадиях сердечной недостаточности.

Исследование вязкости плазмы в процессе лечения ибустрином показало, что этот параметр достоверно не меняется при 2_A стадии сердечной недостаточности (рис. 23). До лечения вязкость плазмы была $1,43 \pm 0,021 \text{ сПз}$, после лечения $1,40 \pm 0,016 \text{ сПз}$ ($p > 0,05$). Среди больных этой группы динамика вязкости плазмы различна: у 1 больного повысилась, у 5 снизилась и у 10 человек сохранила прежнее значение.

При тяжелой недостаточности сердца вязкость плазмы в процессе лечения ибустрином достоверно снижается (рис. 24). До лечения вязкость плазмы была $1,49 \pm 0,023 \text{ сПз}$, после лечения $1,43 \pm 0,011 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$). Среди больных со $2_B - 3$ стадией сердечной недостаточности у 1 больного вязкость плазмы повысилась, у 7 снизилась и у 7 не изменилась.

Следовательно, применение ибустрина у больных с хронической сердечной недостаточностью по средним значениям уменьшает вязкость плазмы, но достоверное снижение произошло только при тяжелой недостаточности сердца.

Исследование гематокрита в процессе лечения ибустрином показало, что этот показатель достоверно не меняется у больных с

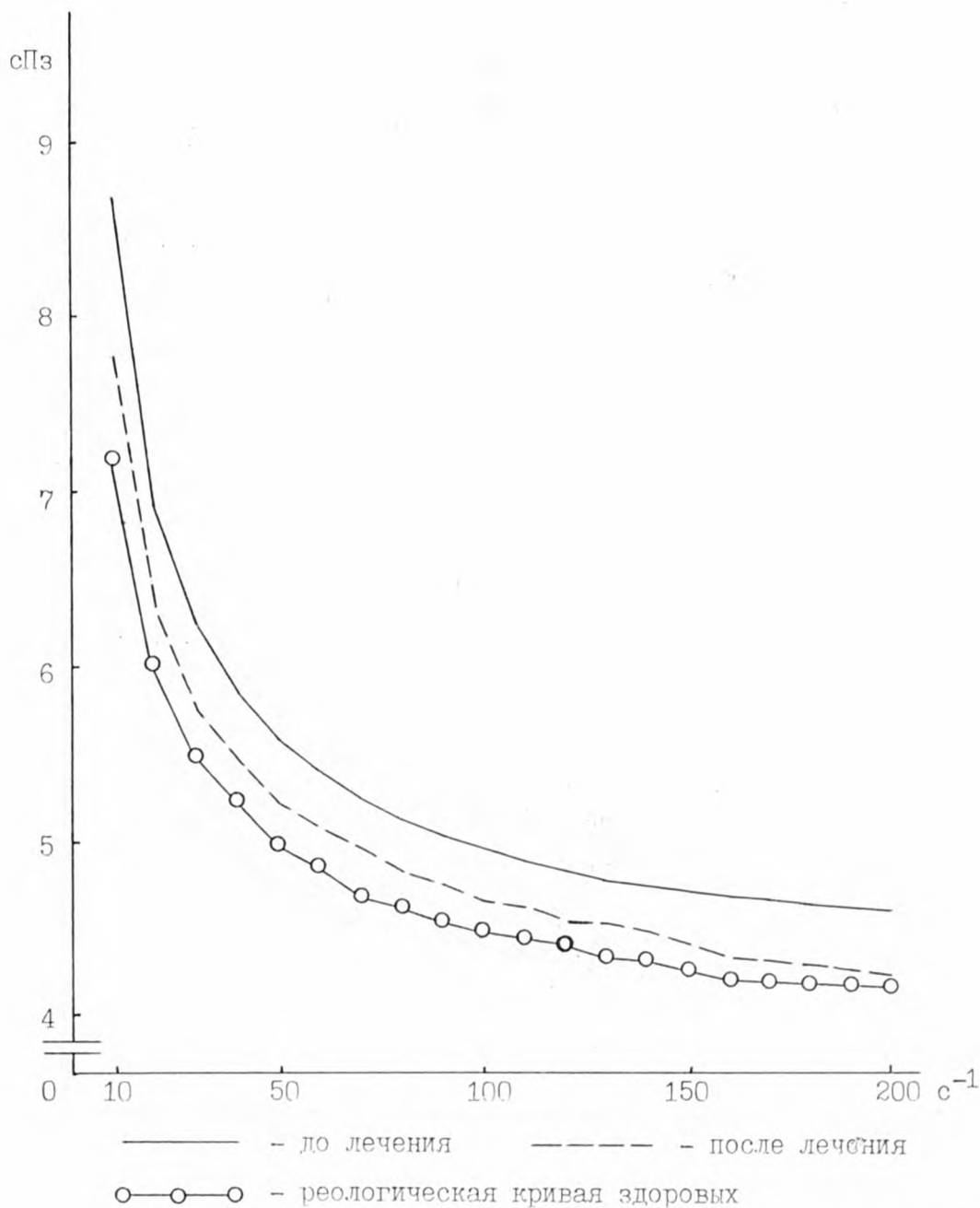


Рис. 21. Влияние ибупрофена на реологическую кривую у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности /по оси абсцисс вязкость крови, по оси ординат скорость сдвига/.

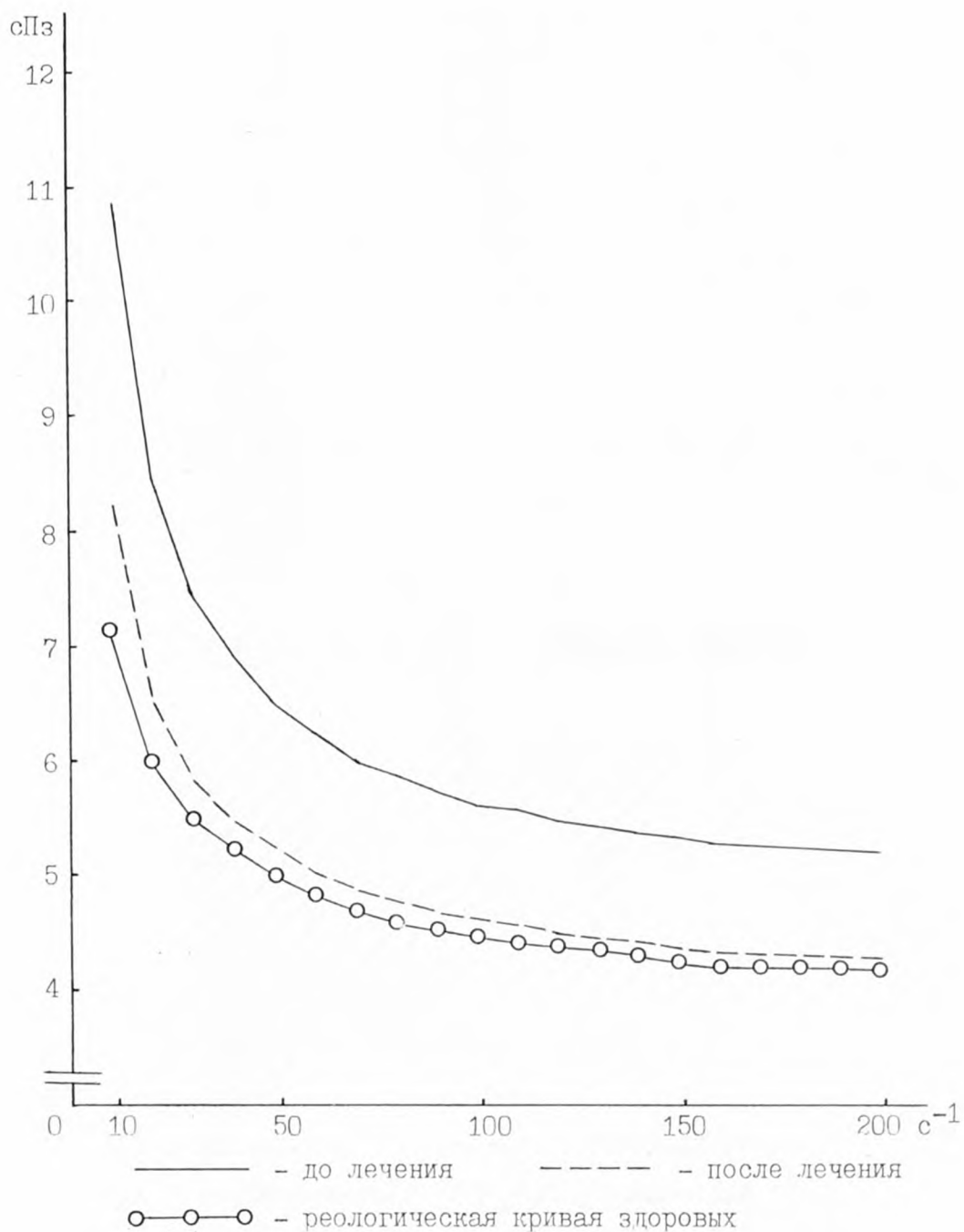


Рис. 22. Влияние ибупрофена на реологическую кривую у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности /по оси абсцисс вязкость крови, по оси ординат скорость сдвига/.

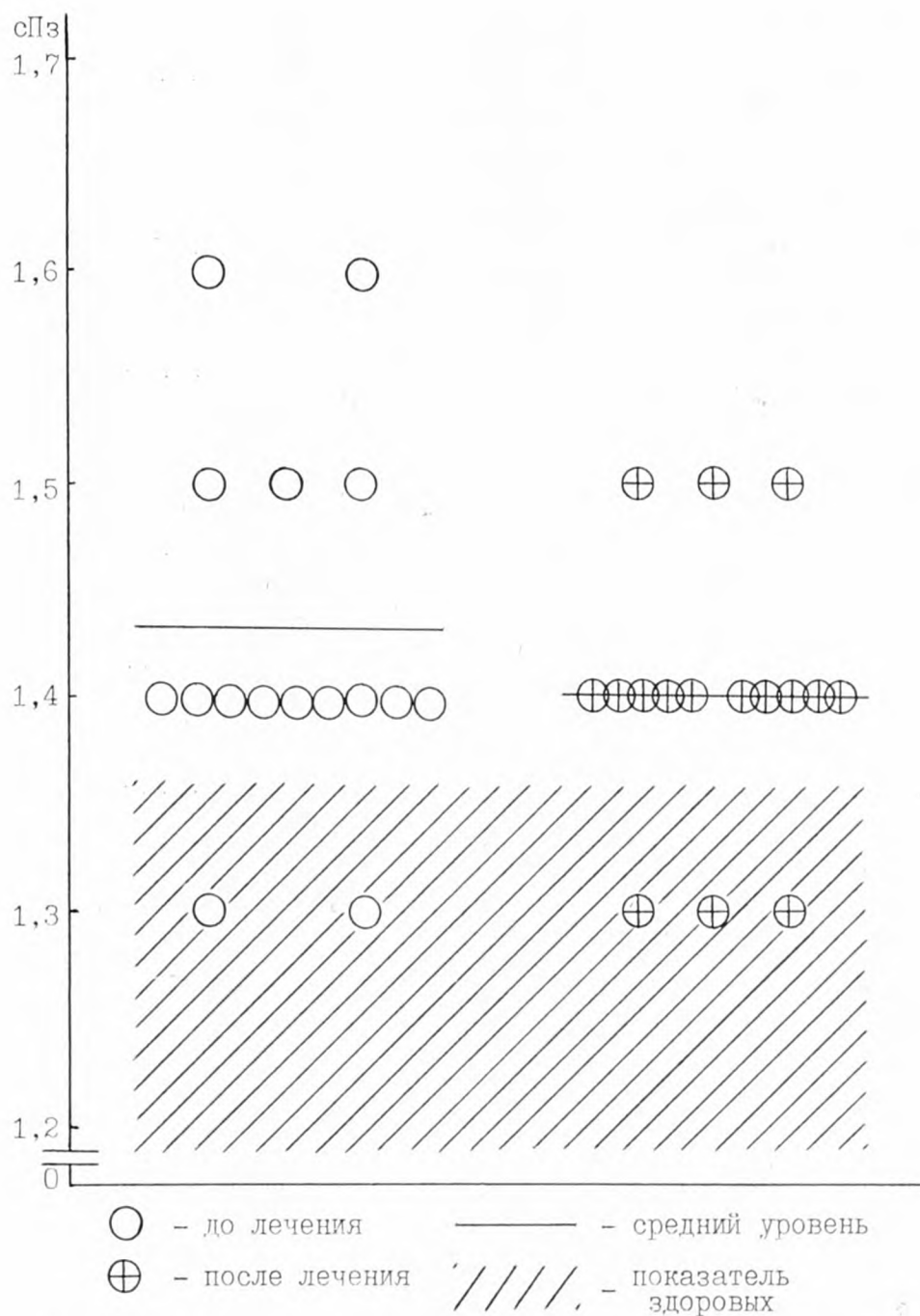


Рис. 23. Влияние ибупрофена на вязкость плазмы у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

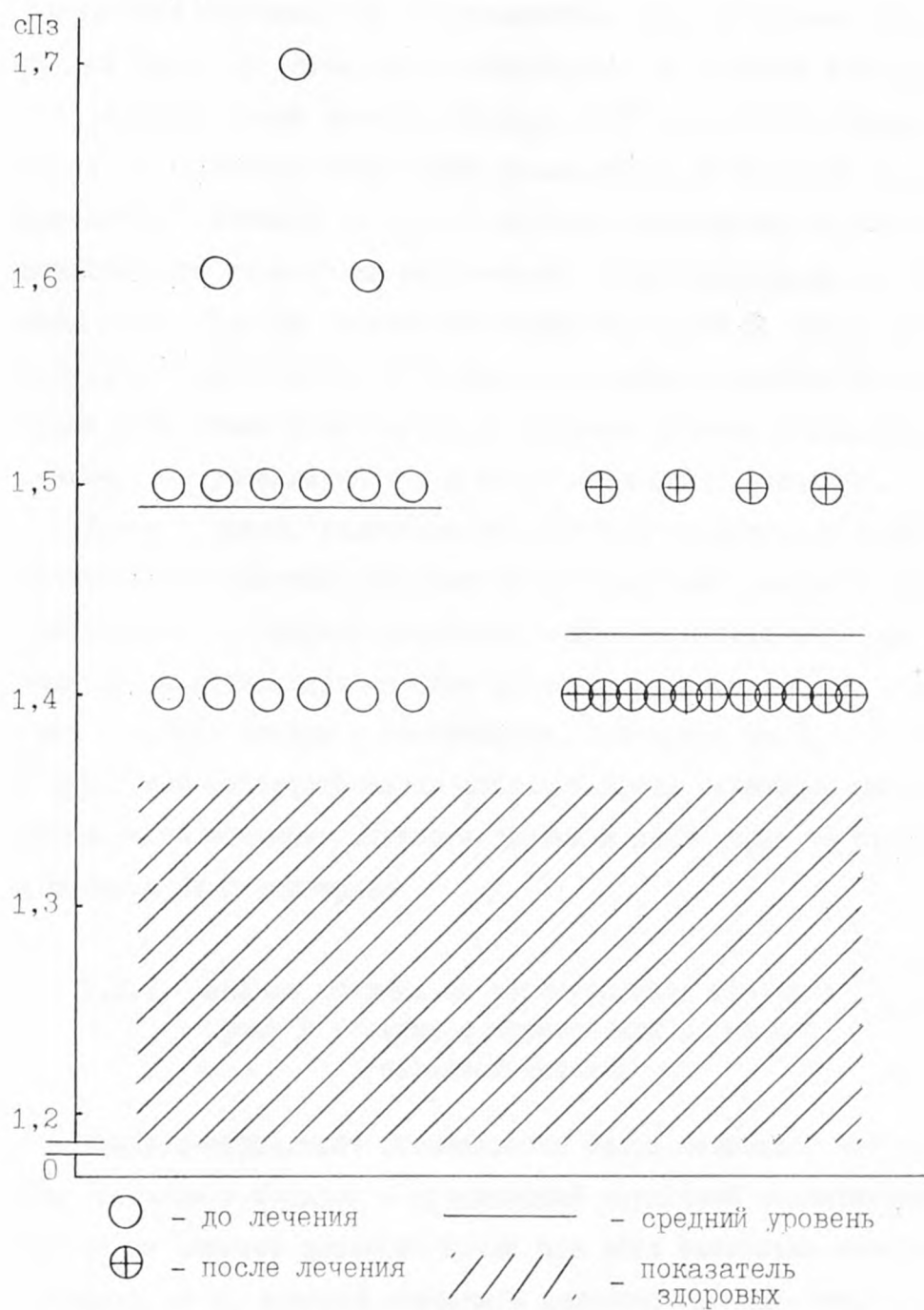


Рис. 24. Влияние ибустрина на вязкость плазмы у больных со 2Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

хронической сердечной недостаточностью. Так, у больных со 2_A стадией (рис. 25) показатель гематокрита до лечения составил $53,15 \pm 1,16 \%$, после лечения $53,25 \pm 1,17 \%$ ($p > 0,05$). Среди этих больных у 7 человек гематокрит повысился, у 6 снизился и у 3 не изменился. У больных со 2_B - 3 стадией хронической сердечной недостаточности показатель гематокрита также достоверно не изменился (рис. 26). До лечения составил $56,6 \pm 1,83 \%$, после лечения $55,2 \pm 1,06 \%$ ($p > 0,05$). У 7 человек с тяжелой недостаточностью сердца показатель гематокрита в процессе лечения ибустрином увеличился, у 7 уменьшился и у 2 сохранил прежнее значение.

Таким образом, включение ибустрина в комплексную терапию хронической сердечной недостаточности улучшает реологию крови. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности снижение вязкости крови происходит на фоне достоверно не меняющихся показателей вязкости плазмы и гематокрита. У больных со 2_B - 3 стадией сердечной недостаточности вязкость крови снижается на фоне достоверного снижения вязкости плазмы и достоверно не меняющегося показателя гематокрита.

5.2.2. Влияние тиклида на реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Вискозиметрическое исследование крови показало, что применение тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно снижает вязкость крови при всех скоростях сдвига. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности (рис. 27) вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} снижается с $8,98 \pm 0,32 \text{ сПз}$ до $7,88 \pm 0,35 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$). При скорости сдвига 200 с^{-1} вязкость крови до лечения была $4,72 \pm 0,10 \text{ сПз}$, после лечения составила $4,19 \pm 0,09$ ($p < 0,01$). У больных со 2_B - 3 стадией сердечной

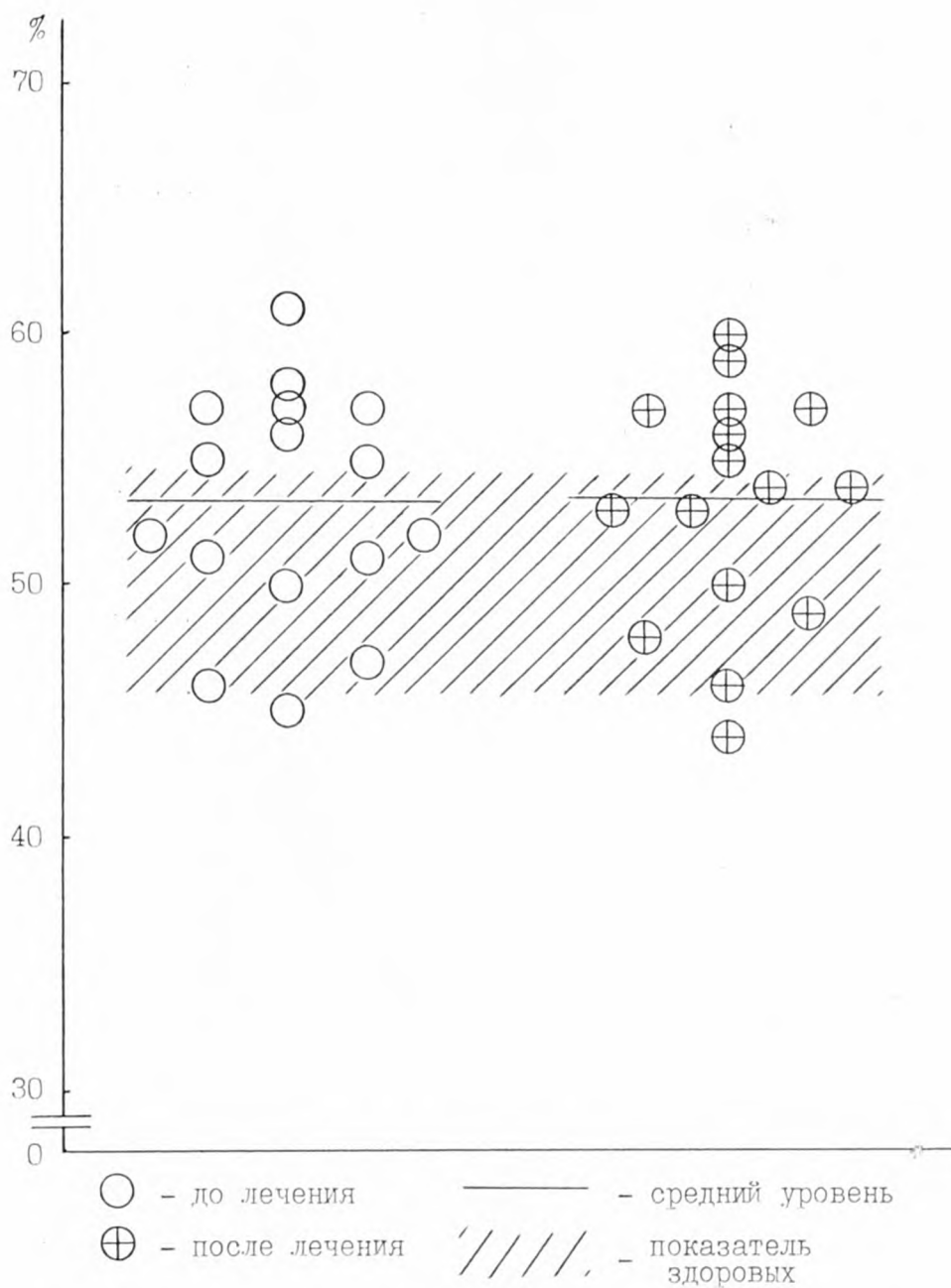


Рис. 25. Влияние ибупрофена на показатель гематокрита у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

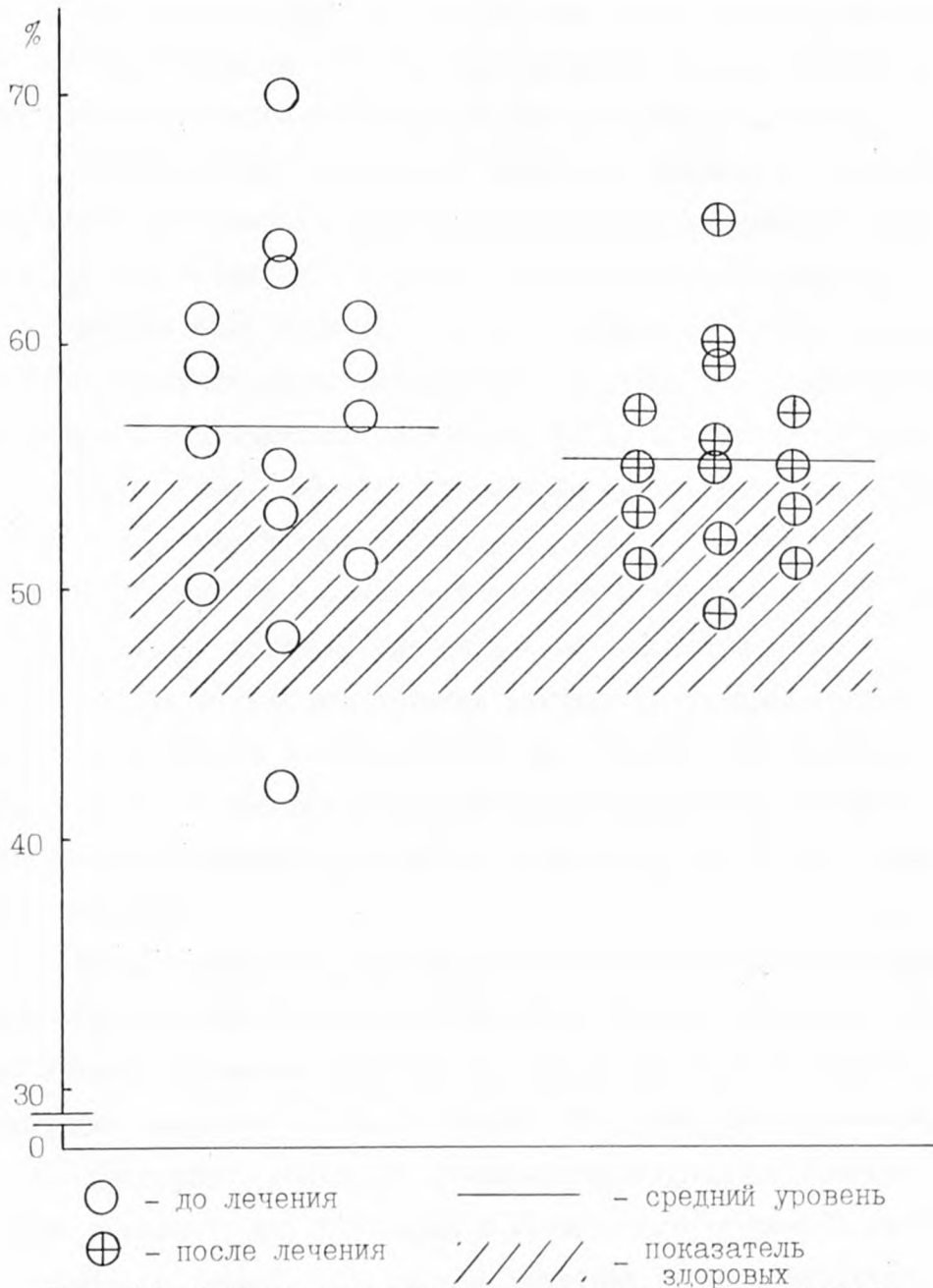


Рис. 26. Влияние ибустрина на показатель гематокрита у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

недостаточности (рис. 28) вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} до лечения была $10,50 \pm 0,45 \text{ сПз}$, после лечения уменьшилась до $8,30 \pm 0,55 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$). При скорости сдвига 200 с^{-1} вязкость крови снижается с $5,10 \pm 0,10 \text{ сПз}$ до $4,25 \pm 0,13 \text{ сПз}$ ($p < 0,001$).

Следовательно, применение тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью позволяет снизить вязкость крови как при 2_A , так и при $2_B - 3$ стадиях недостаточности сердца.

Исследование вязкости плазмы в динамике лечения тиклидом выявило снижение этого показателя у больных с хронической сердечной недостаточностью. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности (рис. 29) вязкость плазмы до лечения была $1,41 \pm 0,019 \text{ сПз}$, после лечения $1,34 \pm 0,019 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$). Среди этих больных в процессе лечения у 9 человек вязкость плазмы снизилась и у 3 осталась прежней. При сердечной недостаточности $2_B - 3$ стадии вязкость плазмы под влиянием тиклида достоверно снизилась с $1,47 \pm 0,021 \text{ сПз}$ до $1,42 \pm 0,013 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$), что отображено на рисунке 30. У больных с тяжелой недостаточностью сердца снижение вязкости плазмы произошло у 5 человек, и у 5 сохранила прежнее значение.

Итак, применение тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью позволяет достоверно снизить вязкость плазмы по средним значениям как при 2_A , так и при $2_B - 3$ стадиях, но снижение вязкости плазмы произошло не у всех обследованных.

Определение венозного гематокрита в процессе лечения тиклидом показало, что у больных с хронической сердечной недостаточностью произошло достоверное снижение этого показателя. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности (рис. 31) показатель гематокрита снизился с $53,60 \pm 0,67 \%$ до $50,27 \pm 0,91 \%$ ($p < 0,05$). Из этих больных произошло снижение гематокрита у 10 человек, у одного повысился и у одного остался прежний. У боль-

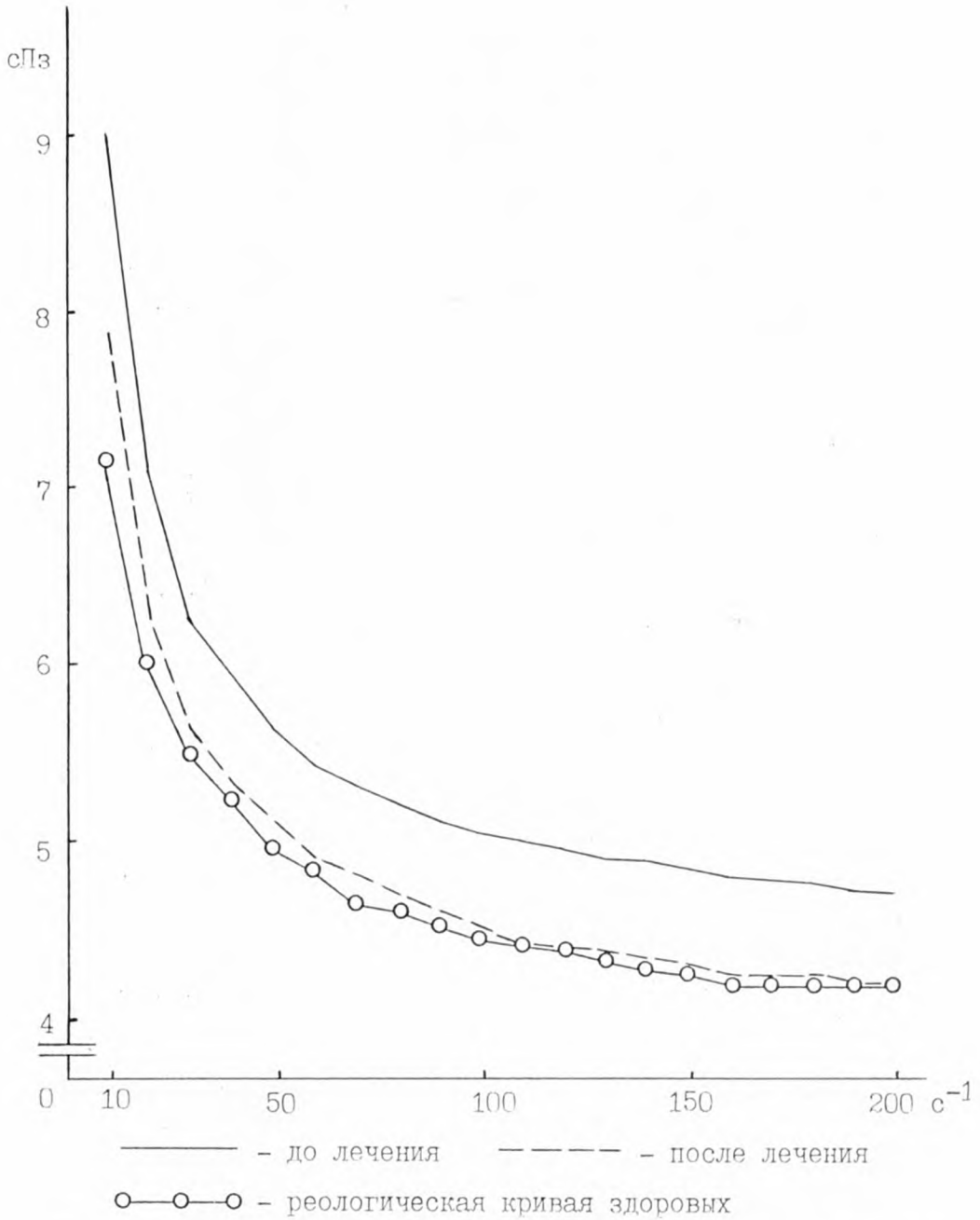


Рис. 27. Влияние тиклида на реологическую кривую у больных со 2_А стадией хронической сердечной недостаточности /по оси абсцисс вязкость крови, по оси ординат скорость сдвига/.

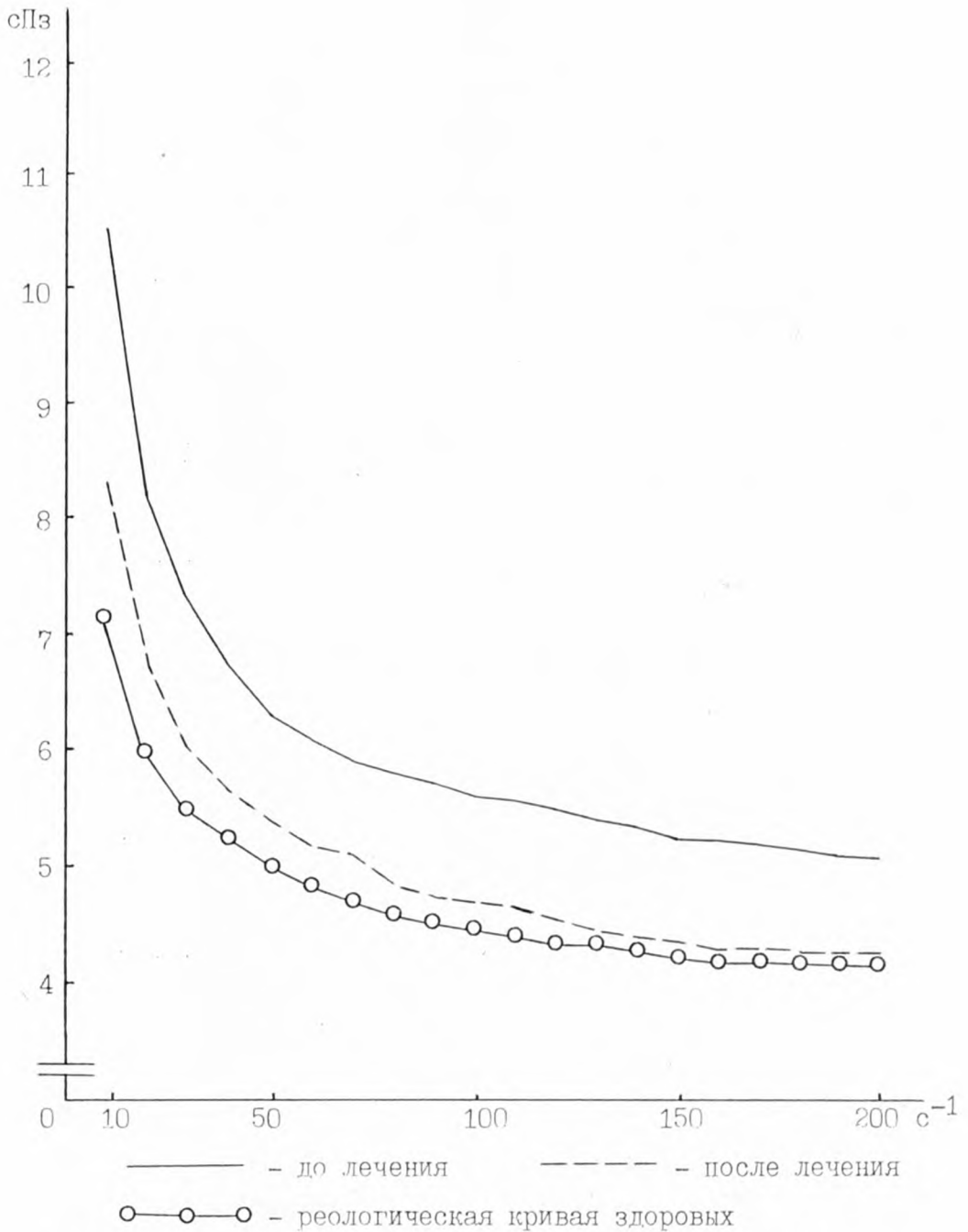


Рис. 28. Влияние тиклида на реологическую кривую у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности /по оси абсцисс вязкость крови, по оси ординат скорость сдвига/.

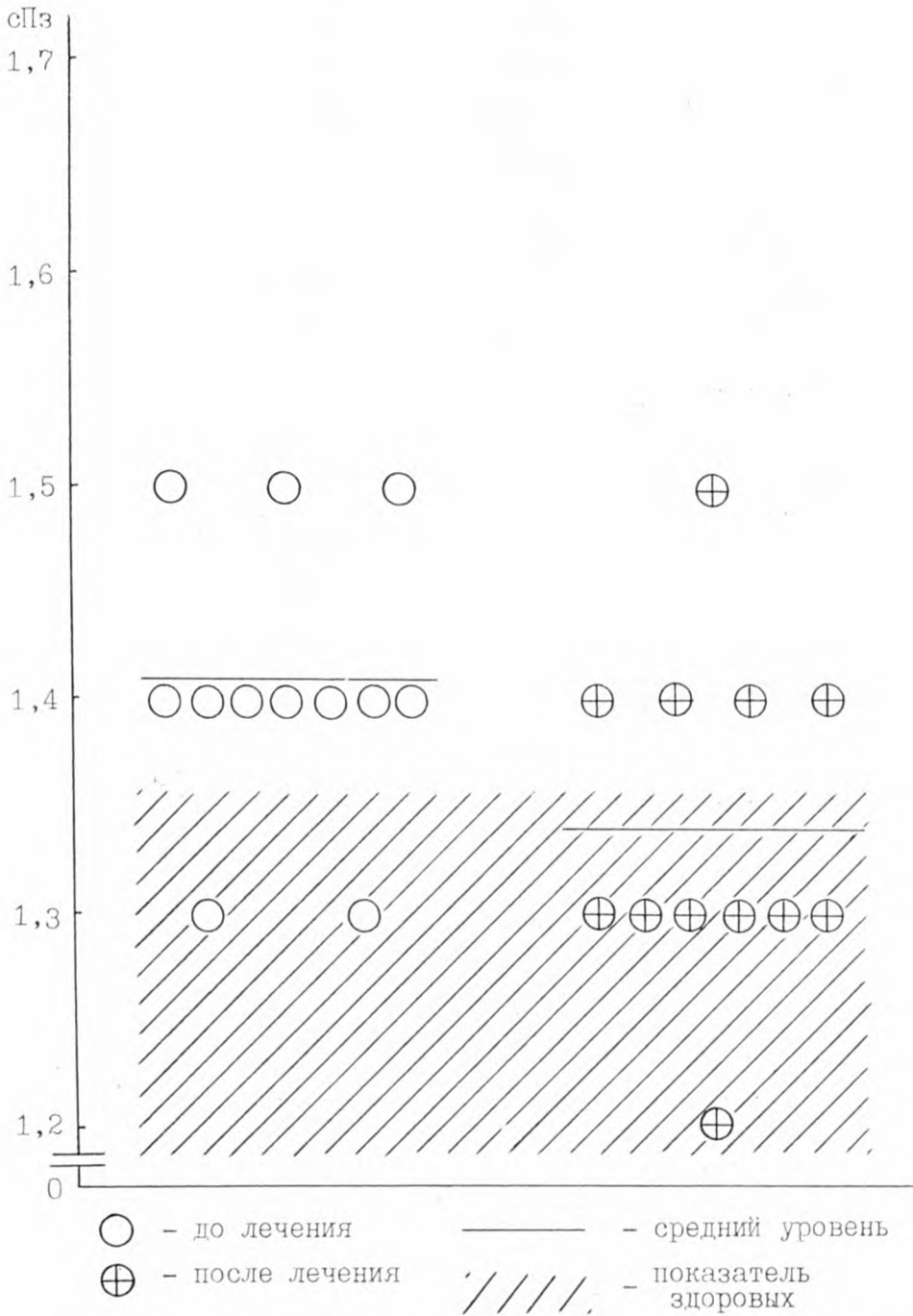


Рис. 29. Влияние тиклида на вязкость плазмы у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

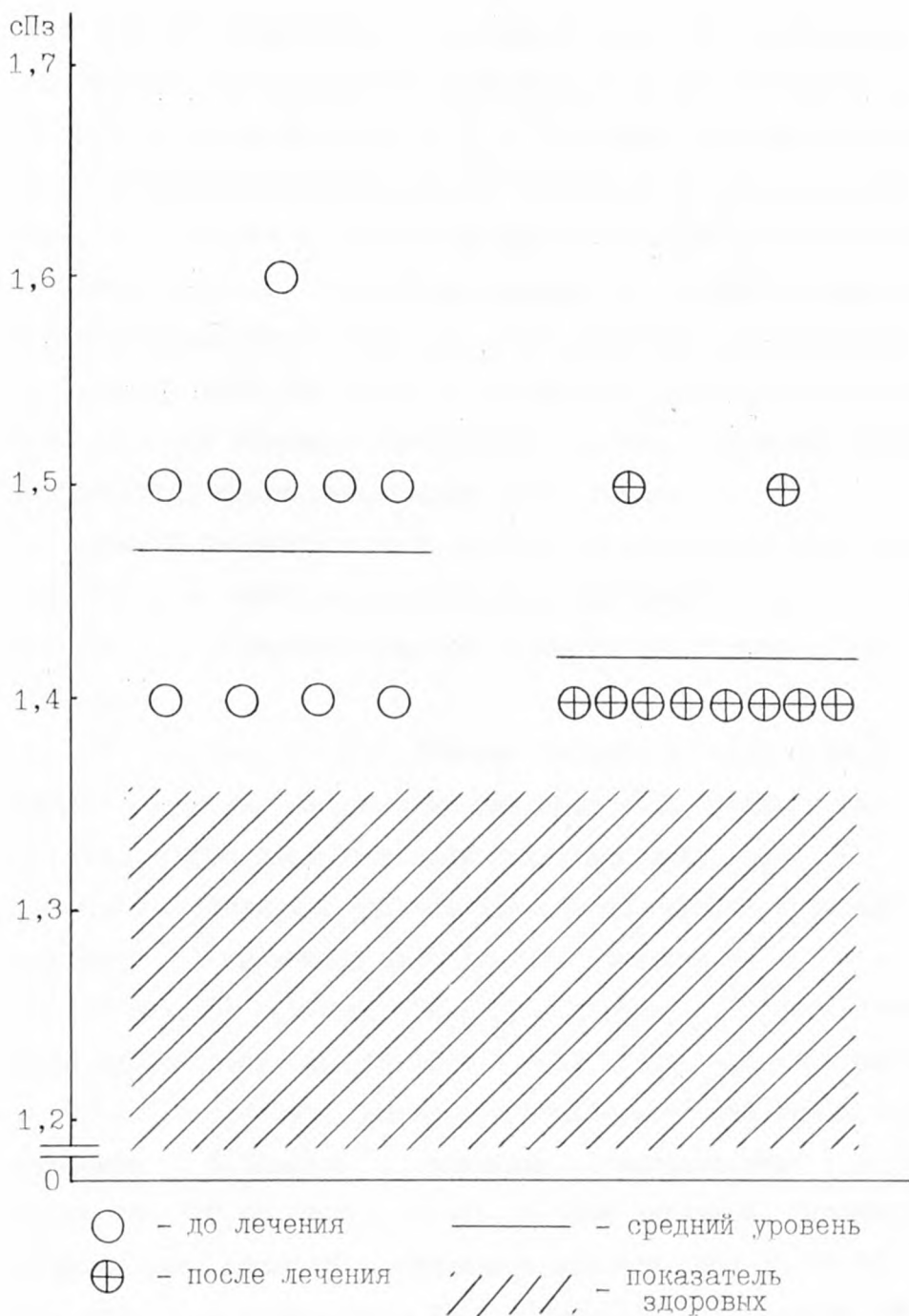


Рис. 30. Влияние тиклида на вязкость плазмы у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

ных с тяжелой недостаточностью сердца (рис. 32) показатель гематокрита достоверно снизился с $55,85 \pm 0,99$ % до $52,80 \pm 0,95$ % ($p < 0,05$). Среди больных со 2_Б - 3 стадией сердечной недостаточности гематокрит снизился у 8 человек и у 2 остался без изменений, ни у одного из обследованных гематокрит не увеличился.

Таким образом, применение тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью улучшает реологические свойства крови. Снижение вязкости крови происходит на фоне достоверного снижения вязкости плазмы и гематокрита, то есть признаки синдрома гипервязкости крови значительно уменьшаются.

Влияние антиагрегантной терапии на показатели гемостаза и реологии крови можно иллюстрировать выписками из историй болезни пациентов с различными стадиями хронической сердечной недостаточности.

Больной Е-н, 70 лет. История болезни № 1651. Поступил в клинику 14.04.92. Клинический диагноз: ИБС. Мерцательная тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность 2_А.

При поступлении: степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 85 %, агрегация необратимая. Показатели ТЭГ: R - 450 сек, K - 210 сек, MA - 43 мм, ТЭП - 3,9 ед, ИК - 1,07 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} - 12,2 сПз, при скорости сдвига 200 с^{-1} - 5,4 сПз. Вязкость плазмы - 1,4 сПз. Показатель гематокрита 61 %. Больному проводилась антиагрегантная терапия ибустрином по 200 мг дважды в день на фоне целанида, гипотиазида, нитросорбида, аспаркама. Повторное обследование 28.04.92. Степень агрегации тромбоцитов 65 %, обратимая. Показатели ТЭГ: R - 660 сек, K - 380 сек, MA - 40 мм, ТЭП - 2,3 ед, ИК - 0,71 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} - 8,6 сПз, при скорости сдвига 200 с^{-1} - 4,4 сПз. Вязкость плазмы - 1,3 сПз. Показатель гематокрита - 57 %.

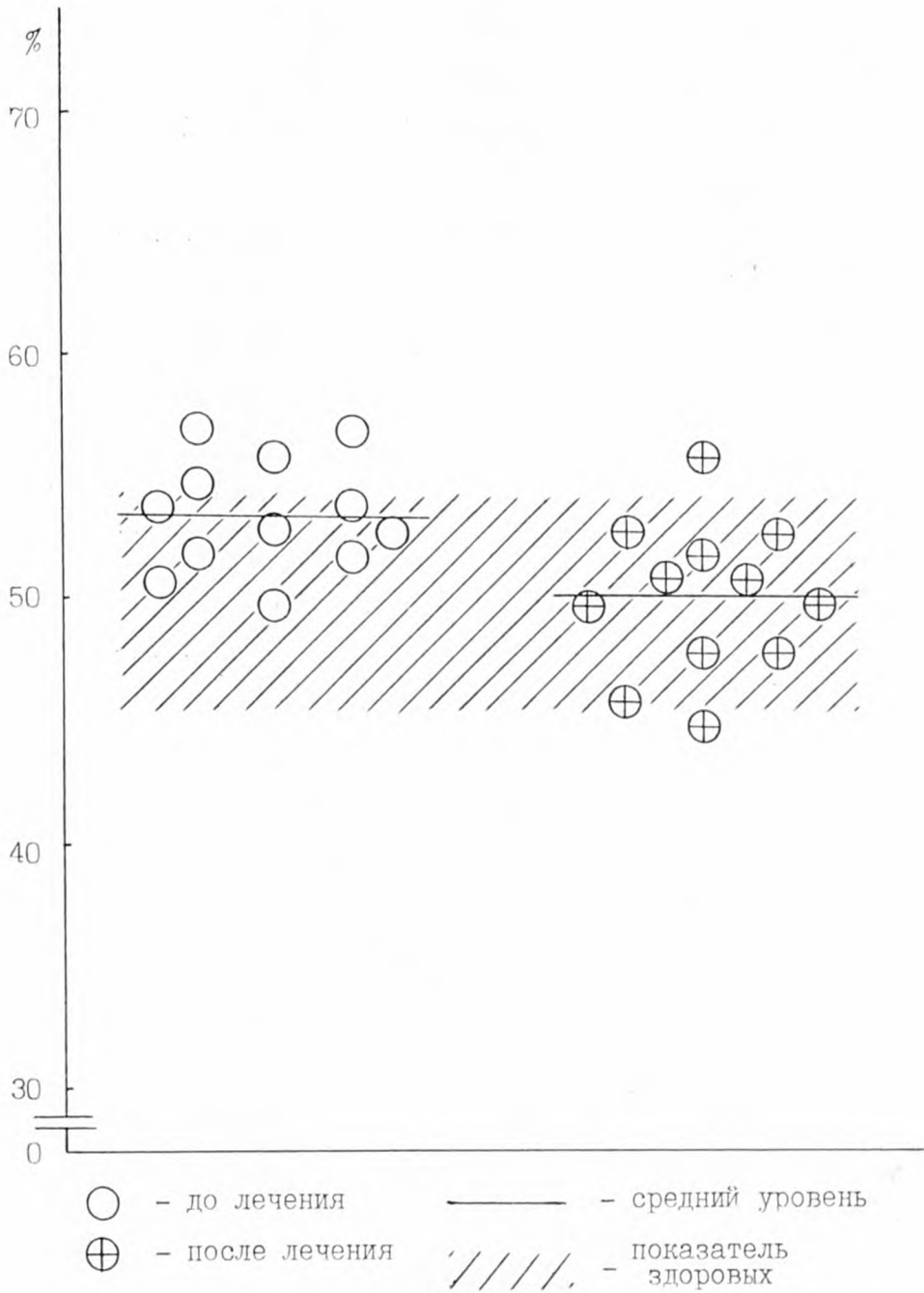


Рис. 31. Влияние тиклида на показатель гематокрита у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности.

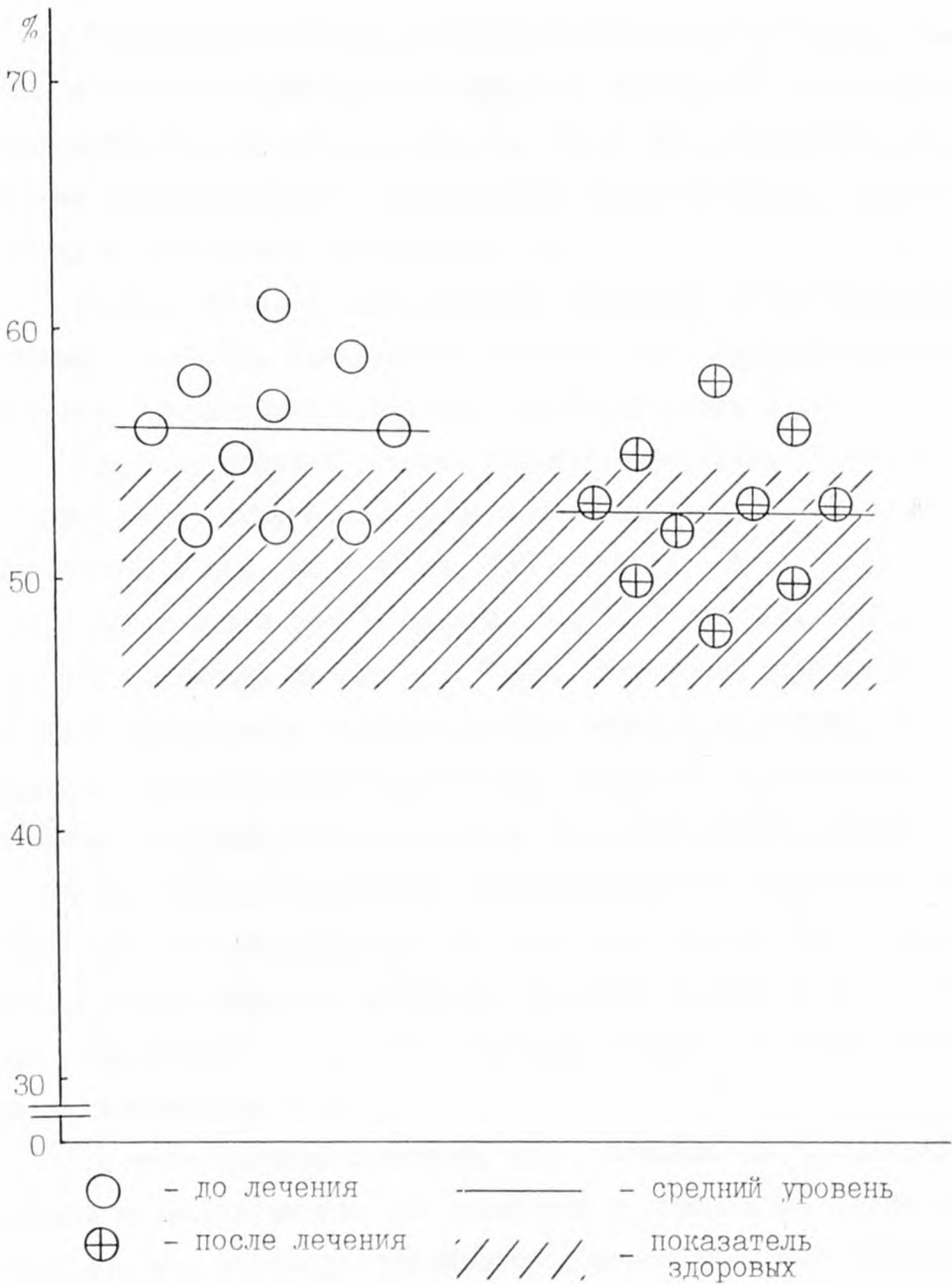


Рис. 32. Влияние тиклида на показатель гематокрита у больных со 2_Б-3 стадией хронической сердечной недостаточности.

Итак, у больного со 2_A стадией сердечной недостаточности в процессе лечения ибустрином значительно снизилась степень агрегации тромбоцитов, нормализовался процесс дезагрегации. Уменьшились явления гиперкоагуляции крови по данным ТЭГ (увеличились показатели R и K, уменьшились MA, ТЭП и ИК). Улучшились реологические свойства крови – уменьшилась вязкость крови и плазмы, снизился показатель гематокрита.

Больная М-ва, 63 лет. История болезни № 1379. Поступила в клинику 26.03.92. Клинический диагноз: ИБС. Мерцательная тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность 2_B.

При поступлении: степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 78 %, агрегация необратимая. Показатели ТЭГ: R – 420 сек, K – 210 сек, MA – 40 мм, ТЭП – 3,8 ед, ИК – I, II ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ – 11,3 сПз, при 200 с⁻¹ – 5,4 сПз. Вязкость плазмы – 1,7 сПз. Показатель гематокрита – 61 %. Больной проводилась антиагрегантная терапия ибустрином по 200 мг дважды в день на фоне строфантина, целанида, фуросемида, верошпирона, нитросорбида, аспаркама. Повторное обследование 17.04.92. Степень агрегации тромбоцитов 57 %, обратимая. Показатели ТЭГ: R – 790 сек, K – 500 сек, MA – 30 мм, ТЭП – I, 40 ед, ИК – 0,6 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ – 10,9 сПз, при 200 с⁻¹ – 5,0 сПз. Вязкость плазмы – 1,5 сПз. Показатель гематокрита – 56 %.

На этом примере показано, что у больных со 2_B стадией сердечной недостаточности при включении в терапию ибустрина снизилась степень агрегации тромбоцитов, агрегация стала обратимой. Изменились показатели ТЭГ, свидетельствующие об уменьшении явления гиперкоагуляции крови (увеличились показатели R и K, уменьшились MA, ТЭП и ИК). Синдром гипервязкости крови стал менее выраженным – уменьшилась вязкость крови на фоне снижения вязко-

сти плазмы и показателя гематокрита.

Больной Г-н, 65 лет. История болезни № 3955. Поступил в клинику 18.10.92. Клинический диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая аневризма левого желудочка. Гипертоническая болезнь II стадии. Хроническая сердечная недостаточность 2_A. При поступлении: степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 97 %, агрегация необратимая. Показатели ТЭГ: R - 540 сек, K - 280 сек, MA - 33 мм, ТЭП - 2,41 ед, ИК - 0,82 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ - 9,4 сПз, при 200 с⁻¹ - 4,8 сПз. Вязкость плазмы - 1,4 сПз. Показатель гематокрита - 50 %. Больному проводилась антиагрегантная терапия тиклидом по 250 мг дважды в день на фоне дигитоксина, фуросемида, нитросорбида, адельфана. Повторное обследование 29.10.92. Степень агрегации тромбоцитов - 63 %, обратимая. Показатели ТЭГ: R - 710 сек, K - 340 сек, MA - 30 мм, ТЭП - 1,71 ед, ИК - 0,61 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с⁻¹ - 8,0 сПз, при 200 с⁻¹ - 4,2 сПз. Вязкость плазмы - 1,3 сПз. Показатель гематокрита - 50 %.

Итак, при применении тиклида у больного со 2_A стадией сердечной недостаточности уменьшилась функциональная активность тромбоцитов - снизилась степень агрегации тромбоцитов, нормализовался процесс дезагрегации. По данным ТЭГ, явления гиперкоагуляции стали менее отчетливыми (увеличились показатели R и K, уменьшились MA, ТЭП и ИК). Уменьшилась вязкость крови и плазмы, показатель гематокрита не изменился.

Больная О-ва, 44 лет. История болезни № . Поступила в клинику 16.04.92. Клинический диагноз: Ревматизм, неактивная фаза. Митральный порок сердца. Мерцательная тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность 2_Б.

При поступлении: степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 83 %, агрегация необратимая. Показатели ТЭГ: R - 580 сек,

К - 240 сек, МА - 37 мм, ТЭП - 2,7 ед, ИК - 0,94 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} - 9,8 сПз, при 200 с^{-1} - 4,5 сПз. Вязкость плазмы 1,5 сПз. Показатель гематокрита 52 %. Больной проводилась антиагрегантная терапия тиклидом по 250 мг дважды в день на фоне строфантина, дигоксина, фуросемида, верошпирона, нитросорбида. Повторное обследование 30.04.92. Степень агрегации тромбоцитов 55 %, обратимая. Показатели ТЭГ: R - 780 сек, K - 360 сек, МА - 29 мм, ТЭП - 1,53 ед, ИК - 0,66 ед. Вязкость крови при скорости сдвига 10 с^{-1} - 7,3 сПз, при скорости сдвига 200 с^{-1} - 4,2 сПз. Вязкость плазмы - 1,4 сПз. Показатель гематокрита - 50 %.

Из приведенной выписки истории болезни видно, что при применении тиклида у больного с тяжелой недостаточностью сердца значительно снизилась степень агрегации тромбоцитов, агрегация стала обратимой. Уменьшились явления гиперкоагуляции крови по данным ТЭГ - увеличились показатели R и K, уменьшились МА, ТЭП и ИК. Снизилась вязкость крови на фоне снижения вязкости плазмы и показателя гематокрита.

5.3. Влияние лечения на центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью

Оценивалось влияние антиагрегантной терапии на показатели центральной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью. Для изучения центральной гемодинамики проводилось двухмерное эхокардиографическое исследование с помощью аппарата фирмы "Toshiba" (Япония).

Обследовались 31 больной с хронической сердечной недостаточностью (из них 16 человек со 2_A и 15 со 2_B - 3 стадиями), получавшие на фоне традиционной терапии ибустрин в суточной дозе

400 мг, и 22 больных (из них 12 со 2_A и 10 со 2_B - 3 стадиями сердечной недостаточности), получавшие тиклид в суточной дозе 500 мг, также на фоне традиционного лечения.

Курс лечения антиагрегантными препаратами (ибустрином, тиклидом) составил 12-14 дней.

Первое исследование показателей центральной гемодинамики проводилось до назначения ингибиторов агрегации тромбоцитов, повторное - после курса лечения.

Контрольную группу составили 21 больной с хронической сердечной недостаточностью, из них 11 человек со 2_A и 10 со 2_B - 3 стадиями, которым проводилось традиционное лечение (сердечные гликозиды, мочегонные, коронароактивные и гипотензивные по показаниям) без применения антиагрегантов.

Таблица 2I

Влияние вида лечения на показатели центральной гемодинамики у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Вид лечения	ФВ в %	p	%ΔS в %	p	V _{сф} в с ⁻¹	p
Без применения антиагрегантов (n=11)	45,82±2,13 53,36±2,21	<0,05	23,64±1,43 28,36±1,32	<0,05	0,73±0,05 0,89±0,04	<0,05
С применением ибустрина (n = 16)	45,81±1,86 53,75±2,27	<0,05	23,63±1,28 28,50±1,18	<0,05	0,73±0,05 0,90±0,05	<0,05
С применением тиклида (n = 12)	44,75±2,41 52,00±2,22	<0,05	22,92±1,12 27,50±1,67	<0,05	0,69±0,05 0,85±0,03	<0,05

Примечание: верхняя строчка - до лечения,
нижняя строчка - после лечения

Влияние традиционного лечения и терапии с применением антиагрегантов (ибустрина, тиклида) на центральную гемодинамику у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности представлено в таблице 21. У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности происходит достоверное увеличение фракции выброса, степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка. Как видно из представленной таблицы 21, динамика показателей центральной гемодинамики не зависит от вида лечения (традиционное или с применением ибустрина, тиклида).

Изменение показателей центральной гемодинамики в зависимости от вида лечения больных с тяжелой недостаточностью сердца представлено в таблице 22.

Таблица 22

Влияние вида лечения на показатели центральной гемодинамики у больных со 2_B-3 стадией хронической сердечной недостаточности ($M_{\pm m}$)

Вид лечения	ФВ в %	p	%ΔS в %	p	V_{cf} в c^{-1}	p
Без применения антиагрегантов (n=10)	41,30±2,37 50,00±2,51	<0,05	21,30±1,23 26,00±1,12	<0,05	0,66±0,05 0,73±0,03	>0,05
С применением ибустрина (n = 15)	41,47±2,27 51,00±2,43	<0,05	20,67±1,37 26,47±1,18	<0,01	0,67±0,04 0,73±0,05	>0,05
С применением тиклида (n = 10)	42,50±2,19 49,30±2,13	<0,05	21,20±1,26 25,90±1,47	<0,05	0,65±0,06 0,72±0,04	>0,05

Примечание: верхняя строчка - до лечения
нижняя строчка - после лечения

У больных со 2_Б - 3 стадией хронической сердечной недостаточности достоверно увеличились фракция выброса и степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу. Увеличение скорости циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка носит недостоверный характер. Как видно из таблицы 22, динамика показателей центральной гемодинамики у больных с тяжелой недостаточностью сердца, так же как и у больных со 2_А стадией, не зависит от вида лечения.

Таким образом, включение ингибиторов агрегации тромбоцитов (ибустрина, тиклида), улучшающих реологию крови, в комплексное лечение хронической сердечной недостаточности существенно не влияет на показатели центральной гемодинамики.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженных нарушениях в системе гемостаза и реологии крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Причем выраженность этих нарушений зависит от стадии сердечной недостаточности, а не от причины, вызвавшей ее.

Изучение функциональной активности тромбоцитов показало, что с нарастанием явлений недостаточности сердца увеличивается частота случаев спонтанной агрегации тромбоцитов и нарушений процессов их дезагрегации, нарастает степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

По М.А. Packham (1978), выявление спонтанной агрегации тромбоцитов, повышенной чувствительности тромбоцитов к АДФ, что проявляется как повышением степени индуцированной агрегации, так и наличием второй волны агрегации тромбоцитов при такой дозе АДФ, которая у здоровых ее не вызывает, говорит о высокой активности тромбоцитов.

Следовательно, учитывая полученные результаты, можно заключить, что с нарастанием тяжести сердечной недостаточности агрегационная активность тромбоцитов повышается.

Механизмов, приводящих к повышению агрегационной способности тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью, на наш взгляд, может быть несколько.

По-видимому, функциональная активность тромбоцитов во многом определяется теми изменениями в организме, которые происходят при снижении сократительной способности миокарда, что подтверждает выявленная тесная отрицательная корреляционная связь между степенью агрегации тромбоцитов и фракцией выброса у больных с хронической сердечной недостаточностью ($r = -0,833$; $p < 0,01$).

Один из механизмов повышения функциональной активности тромбоцитов при недостаточности сердца заключается в активации симпато-адреналовой системы, что установлено при данной патологии (Корочкин И.М. и соавт., 1974; Лещинский Л.А., 1983; Рачинский И.Д., 1988, 1991; Francis G., 1985).

Катехоламины увеличивают чувствительность тромбоцитов к АДФ, вызывают агрегацию тромбоцитов, индуцируют реакцию высвобождения (Люсов В.А. и соавт., 1976; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1976; Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986; Иванов Е.П., 1991; Packham M., 1978; Mustard J. et al., 1984).

Активация симпато-адреналовой системы является одним из механизмов усиления перекисного окисления липидов (Брусов О.С. и соавт., 1976; Ольбинская Л.И. и Литвицкий П.Ф., 1986).

При усилении процессов перекисного окисления липидов, в том числе в самих тромбоцитах, повышается проницаемость биомембран, нарушается тромбоксан-простаглицлиновый баланс в сторону преобладания первого, что отражается на усилении адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (Moncada S., Vane J., 1980).

Определенную роль играет нарушение водно-солевого обмена. По данным В.А.Люсова и соавт. (1976), Ю.Б.Белоусова и соавт. (1976), увеличение функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов прямо коррелирует с выраженностью водно-электролитных нарушений при хронической сердечной недостаточности. Обнаружена значительная зависимость агрегации тромбоцитов от содержания в них калия. Снижение концентрации внутриклеточного калия коррелировало с высокой агрегационной способностью тромбоцитов.

Накопление молочной кислоты и других недоокисленных продуктов метаболизма при сердечной недостаточности является фактором, приводящим к патологической внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и эритроцитов с повреждением мембран последних и выходом

из них большого количества адениннуклеотидов, являющихся стимулятором агрегации кровяных пластинок (Люсов В.А. и соавт., 1976; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1976; Laborit H. et al., 1969; Broersma R. et al., 1970).

С прогрессированием тяжести недостаточности сердца отмечается нарастание содержания в крови мочевой кислоты (Митькин А.Ф. и соавт., 1988), которая обладает способностью индуцировать агрегацию тромбоцитов (Иванов Е.П., 1991).

Определенное значение в повышении функциональной активности тромбоцитов играет белковый состав плазмы. Известно, что при хронической сердечной недостаточности имеются выраженные нарушения белкового обмена. Так, по данным А.Л.Сидорского (1977., 1985), снижается синтез альбумина и усиливается его катаболизм. В свою очередь, Aoki N. et al. (1980) показали, что гипоальбуминемия повышает агрегационную способность тромбоцитов вследствие ускорения циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Помимо нарушения обмена альбумина, при хронической сердечной недостаточности происходят выраженные нарушения обмена фибриногена в сторону увеличения его массы (Белоусов Ю.Б. и соавт., 1977; Сидорский А.Л., 1985).

Увеличение уровня фибриногена и его дериватов в крови приводит к изменению физико-химических свойств тромбоцитов и эритроцитов, что вызывает развитие как внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, так и синдрома высокой вязкости крови (Люсов В.А., и соавт., 1976; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1977).

Таким образом, имеется ряд факторов, способствующих повышению функциональной активности тромбоцитов при хронической сердечной недостаточности.

Помимо усиления агрегационной способности тромбоцитов, у больных с хронической сердечной недостаточностью выявлена гипер-

коагуляция крови по показателям тромбоэластограммы, степень выраженности которой зависит от стадии заболевания.

Отчетливые признаки гиперкоагуляции крови регистрируются у больных с I стадией сердечной недостаточности. При 2_A стадии недостаточности сердца признаки гиперкоагуляции крови выражены более значительно. И при тяжелой сердечной недостаточности явления гиперкоагуляции крови ослабевают, особенно в начальных фазах свертывания крови, когда время реакции достоверно не отличается от соответствующего показателя здоровых. Несмотря на это, время коагуляции у больных со 2_B-3 стадией сердечной недостаточности наиболее укорочено. По-видимому, на время коагуляции сказывается функциональная активность тромбоцитов, что показано выявлением отрицательной корреляционной связи между степенью агрегации тромбоцитов и временем коагуляции ($r = -0,539$; $p < 0,01$).

Выявленная у больных с хронической сердечной недостаточностью гиперкоагуляция крови может быть связана с повышением в крови фибриногена и продуктов его деградации, других плазменных факторов свертывания крови, сниженным содержанием антитромбинов и гепарина, угнетением фибринолитической активности, что было установлено ранее проводившимися исследованиями (Люсов В.А. и соавт., 1976, 1979; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1977; Мамедов М.Б., 1978; Панченко Е.П., 1981, 1983; Сидорский А.Л., 1985; Rawles J. et al., 1973).

Ослабление коагулирующего потенциала крови у больных с тяжелыми проявлениями недостаточности сердца, вероятно, связано с более выраженным поражением печени и, как ранее было показано, с наличием хронически протекающего синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции с коагулопатией потребления (Люсов В.А. и соавт., 1976, 1979; Белоусов Ю.Б., 1976; Панченко Е.П., 1981, 1983).

Таким образом, выявленные изменения в системе гемостаза (повышение функциональной активности тромбоцитов, гиперкоагуляция крови) у больных с хронической сердечной недостаточностью можно рассматривать как предтромботические. Высокий коагуляционный потенциал тромбоцитов и крови, наряду с другими факторами (изменение сосудистой стенки, нарушение гемодинамики), способствует развитию тромботических осложнений, которые широко распространены при сердечной недостаточности.

При исследовании реологических свойств крови у больных с хронической сердечной недостаточностью выявлен синдром повышенной вязкости крови, степень выраженности которого зависит от стадии недостаточности сердца. С нарастанием явлений сердечной недостаточности вязкость крови повышается, достигая максимальных значений при тяжелой недостаточности сердца.

Как известно, вязкость крови является интегральным показателем, и основными влияющими на вязкость факторами являются гематокрит, вязкость плазмы, агрегация и деформируемость эритроцитов. Чтобы определить генез синдрома гипервязкости крови, мы провели анализ показателей вязкости плазмы и гематокрита.

Исследование вязкости плазмы у больных с хронической сердечной недостаточностью показало, что с нарастанием явлений недостаточности сердца вязкостные свойства плазмы повышаются.

Учитывая, что на вязкость плазмы основное влияние оказывает ее белковый состав, и ранее установленное повышение содержания фибриногена и продуктов его деградации у больных с сердечной недостаточностью, становится ясной причина повышения вязкости плазмы у больных с недостаточностью сердца.

При определении показателей венозного гематокрита у больных с хронической сердечной недостаточностью установлено, что с нарастанием тяжести недостаточности сердца явления гемоцентра-

ции усиливаются.

Увеличение гематокрита связано с патогенезом сердечной недостаточности, в первую очередь, с гипоксией и появляющимся вторичным эритроцитозом (Антонова Н.Ю. и соавт., 1986; Syllm-Rapport I., 1987). Известную роль в повышении гематокрита играет и применение мочегонных, ведущих к сгущению крови.

Таким образом, одними из причин развития синдрома повышенной вязкости крови у больных с хронической сердечной недостаточностью являются повышение вязкости плазмы и показателя гематокрита, что подтверждается выявленными тесными положительными корреляционными связями между вязкостью плазмы и вязкостью крови ($r = +0,747$, $p < 0,01$), показателями гематокрита и вязкостью крови ($r = +0,877$, $p < 0,01$).

Кроме того, на повышение вязкости крови оказывает влияние усиление агрегационной способности эритроцитов, ухудшение их пластических свойств, что было установлено при сердечной недостаточности некоторыми исследователями (Белоусов Ю.Б. и соавт., 1976; Люсов В.А. и соавт., 1976, 1977, 1979; Нижарадзе И.Ш., 1984; Давыдкин И.Л., 1988; Сахарчук И.И. и соавт., 1992).

В первой главе мы рассматривали вопрос о единстве системы гемостаза и реологии крови. Безусловно, эта же закономерность отчетливо проявляется и при хронической сердечной недостаточности.

Ранее было показано, что увеличение вязкости крови, гематокрита, вязкости плазмы, вследствие повышения уровня фибриногена крови, сопровождается повышением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, усилением свертывающей способности крови (Морозова В.Т., 1975; Люсов В.А. и соавт., 1978; Dosne A. et al., 1977; Turritto V.T., Weiss H.J., 1980; Saniabadi A. et al., 1984).

О тесном взаимодействии системы гемостаза и реологии крови

у больных с хронической сердечной недостаточностью говорит выявленная положительная корреляционная связь между вязкостью крови и степенью агрегации тромбоцитов ($r = +0,795$, $p < 0,01$).

Падение сердечного выброса приводит к замедлению скорости кровотока, гипоциркуляции, снижению напряжения сдвига с появлением турбулентного или гравитационно-расслоенного типов кровотока (Разумов В.Б. и Белоусов Ю.Б., 1976; Савенков М.П., 1977; Левтов В.А. и соавт., 1982; Whitmore R., 1968; Dintenfass L., 1970; Schmid-Schönbein H., 1982).

Появление патологических типов кровотока приводит к повреждениям стенки сосудов с их реологической окклюзией, развитию тромбоза, росту периферического сопротивления и перегрузки миокарда (Разумов В.Б. и Белоусов Ю.Б., 1977; Люсов В.А. и соавт., 1979; Whitmore R.L., 1968; Scholz P.N. et al., 1975; Nihill M.R. et al., 1976).

При корреляционном анализе между показателями сократительной способности миокарда и реологии крови обнаружена тесная отрицательная связь между фракцией выброса и вязкостью крови ($r = -0,756$, $p < 0,01$) и еще более тесная связь между фракцией выброса и гематокритом ($r = -0,870$, $p < 0,01$).

Оценивая полученные результаты, мы пришли к выводу, что у больных с хронической сердечной недостаточностью формируется порочный круг. С одной стороны, недостаточность сердца способствует развитию изменений реологических свойств крови, а с другой стороны, реологические изменения способствуют повышению нагрузки на миокард, вследствие повышения периферического сопротивления, и прогрессированию сердечной недостаточности.

Учитывая вышесказанное, представляется важным оценить влияние традиционной терапии (сердечные гликозиды, мочегонные) на показатели гемостаза и реологии крови у больных с хронической

сердечной недостаточностью. Выявлены определенные изменения, зависящие от стадии сердечной недостаточности и от терапии соответствующих стадий.

Установлено, что в процессе лечения сердечной недостаточности степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов существенно не меняется, но агрегация тромбоцитов стала необратимой после лечения у всех больных с недостаточностью сердца. Следовательно, функциональная активность тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью в процессе традиционного лечения не уменьшается, а напротив, имеет тенденцию к повышению.

Традиционная терапия сердечной недостаточности оказала выраженное влияние на коагулирующие свойства крови. Изучение показателей тромбоэластограмм в динамике лечения больных с недостаточностью сердца показало, что явления гиперкоагуляции крови усилились. Эта тенденция наиболее выражена у больных со 2_A стадией сердечной недостаточности. При тяжелой недостаточности сердца эти изменения также имеют место, но менее выражены.

Таким образом, традиционное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, несмотря на клиническое улучшение, уменьшение признаков недостаточности сердца, способствует усугублению неблагоприятных сдвигов в системе гемостаза.

Конкретные механизмы, способствующие усилению явлений гиперкоагуляции крови при лечении сердечной недостаточности, не известны.

Некоторыми исследователями было установлено, что при применении мочегонных усиливаются явления гиперкоагуляции крови, повышается прокоагулянтная, снижается гепариновая, фибринолитическая активность крови (Мамедов М.Б., 1978; Метью Д., 1979; Коц Я.И. и соавт., 1985).

По мнению М.Ферстрате и Ж.Фермилен (1986), применение диу-

ретигов для коррекции отека печени у больных с сердечной недостаточностью приводит к увеличению синтеза факторов свертывания, а также диуретики уменьшают объем циркулирующей плазмы, обуславливая повышение плазменной концентрации факторов свертывания.

Введение строфантина больным с сердечной недостаточностью также способствовало усилению гиперкоагуляции, повышению образования фибрина (Мамедов М.Б., 1978; Олейник Н.И. и соавт., 1978).

Динамика показателей реологии крови при лечении хронической сердечной недостаточности зависит от стадии заболевания.

У больных со 2_A стадией сердечной недостаточности в процессе традиционного лечения вязкостные свойства крови практически не изменяются. Одновременно в динамике лечения сохраняются показатели вязкости плазмы и гематокрита. Следовательно, синдром повышенной вязкости крови, выявленный у больных со 2_A стадией хронической сердечной недостаточности, в процессе традиционного лечения не претерпевает существенных изменений.

Динамика показателей реологии крови у больных со 2_{B-3} стадией сердечной недостаточности иная. Установлено повышение исходно высоких показателей вязкости крови при всех скоростях сдвига. В процессе лечения у больных с тяжелой недостаточностью сердца также выявлено достоверное повышение вязкости плазмы и гематокрита.

Таким образом, при лечении больных со 2_{B-3} стадией хронической сердечной недостаточности увеличивается интегральный показатель вязкость крови, то есть синдром повышенной вязкости крови прогрессирует. Этому способствует увеличение в процессе традиционной терапии вязкости плазмы и гематокрита.

Различную динамику показателей реологии крови в процессе традиционного лечения больных со 2_A и 2_{B-3} стадиями хронической сердечной недостаточности, по-видимому, можно объяснить различ-

ной тактикой ведения таких больных.

Применение у больных с тяжелой недостаточностью сердца более сильных и высоких доз мочегонных препаратов способствует как повышению гемоконцентрации, так и соответственно повышению концентрации белков плазмы, что отражается повышением показателя гематокрита и вязкости плазмы.

В связи с вышеизложенным, нами предпринята попытка целенаправленной коррекции нарушений в системе гемостаза и реологии крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Двум группам больных сердечной недостаточностью на фоне традиционного лечения проводилась антиагрегантная терапия.

Первую группу составили 31 больной, из них 16 человек со 2_A и 15 со 2_B-3 стадиями хронической сердечной недостаточности. Им назначался ингибитор агрегации тромбоцитов ибустрин в суточной дозе 400 мг.

Вторую группу составили 22 больных, из них 12 со 2_A и 10 со 2_B-3 стадиями сердечной недостаточности. Больные этой группы принимали другой антиагрегантный препарат тиклид в суточной дозе 500 мг.

Курс лечения обоими препаратами составил 12-14 дней. Обследование проводили до и после курса лечения.

Применение ибустрина позволило значительно уменьшить функциональную активность тромбоцитов. Спонтанная агрегация тромбоцитов после лечения не наблюдалась. Произошло достоверное снижение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но процессы дезагрегации нормализовались не у всех больных как со 2_A, так и со 2_B-3 стадиями сердечной недостаточности.

Использование тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью более выражено повлияло на функциональную активность тромбоцитов. Так же как и при применении ибустрина, после

курсового лечения тиклидом спонтанная агрегация тромбоцитов не наблюдалась. Произошло значительное снижение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов: у больных со 2_A стадией на 28,1 % (под влиянием ибустрина на 19,5 %), у больных с тяжелой недостаточностью сердца на 35,4 % (при лечении ибустрином на 26,8 %). Важно отметить, что при использовании тиклида процессы дезагрегации тромбоцитов нормализовались у всех больных с хронической сердечной недостаточностью.

Следовательно, тиклид оказывает более значительное ингибирующее влияние на агрегационную способность тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с ибустрином.

Более выраженное влияние тиклида на функциональную активность тромбоцитов, по-видимому, связано с более сложным механизмом действия этого препарата, на что было указано в обзоре литературы. Возможно, тиклид блокирует те механизмы, которые при хронической сердечной недостаточности являются ведущими в нарушении функциональной активности тромбоцитов.

Также замечен был факт, что тиклид и низкое содержание экстрацеллюлярного кальция являются синергистами в плане снижения агрегации тромбоцитов (Cimminiello C. et al., 1989). А для хронической сердечной недостаточности, как установлено некоторыми исследователями, присуща гипокальциемия (Юц Н.И., 1968; Мерзон К.А. и соавт., 1978).

Несмотря на это, ибустрин обладает рядом преимуществ: минимальный процент осложнений, хорошая толерантность препарата при длительной терапии и очень важный фактор – обратимость действия препарата (Vinazzer H. et al., 1980; Falezza G., 1983).

Учитывая вышесказанное, мы рекомендуем применение ибустрина у больных с хронической сердечной недостаточностью с высокой степенью АДФ-индуцированной обратимой агрегации тромбоцитов, а

применение тиклида у лиц с необратимой агрегацией тромбоцитов и при недостаточной эффективности ибустрина, для установления чего необходим лабораторный контроль.

Применение у больных с сердечной недостаточностью антиагрегантов повлияло на коагулирующие свойства крови.

Под влиянием ибустрина значительно уменьшились явления гиперкоагуляции крови у больных как со 2_А, так и со 2_Б-3 стадиями сердечной недостаточности. По данным тромбоэластографии, наиболее значительные изменения произошли у больных со 2_А стадией недостаточности сердца.

При использовании тиклида также произошли благоприятные сдвиги в системе гемостаза. У всех больных с сердечной недостаточностью, по данным тромбоэластографии, уменьшились явления гиперкоагуляции крови, но более выраженное влияние препарата было у больных с тяжелой недостаточностью сердца, когда такие показатели, как максимальная амплитуда, тромбоэластографический показатель и индекс коагуляции, достигли соответствующих параметров здоровых.

Таким образом, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов (ибустрина, тиклида) у больных с хронической сердечной недостаточностью позволило значительно уменьшить не только функциональную активность тромбоцитов, но и коагуляционный потенциал крови, что проявилось улучшением показателей тромбоэластограмм.

Исследовано влияние антиагрегантной терапии на реологические свойства крови у больных с недостаточностью сердца.

Включение ибустрина в комплексную терапию сердечной недостаточности позволило снизить вязкость крови при всех скоростях сдвига. Достоверное снижение вязкости крови произошло у больных как со 2_А, так и со 2_Б-3 стадиями недостаточности сердца, то есть синдром гипервязкости крови регрессировал у всех больных,

получавших ибустрин.

Исследование вязкости плазмы в процессе лечения ибустрином показало, что этот показатель достоверно не меняется при 2_А стадии сердечной недостаточности и достоверно снижается при тяжелой недостаточности сердца.

Применение ибустрина у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно не повлияло на показатели гематокрита.

Таким образом, использование ибустрина в лечении хронической сердечной недостаточности улучшает реологию крови. У больных со 2_А стадией сердечной недостаточности снижение вязкости крови происходит на фоне достоверно не меняющихся показателей вязкости плазмы и гематокрита. Снижение вязкости крови у больных с тяжелой сердечной недостаточностью наблюдается на фоне достоверного снижения вязкости плазмы и достоверно не меняющегося показателя гематокрита.

Изменение реологических свойств крови под влиянием ибустрина, по-видимому, можно объяснить улучшением пластических свойств эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью, что было показано S.Grasselli (1985) у больных с обструктивной артериопатией, и, возможно, дезагрегирующим действием на них.

Изменение реологических свойств крови у больных с недостаточностью сердца произошло и при применении тиклида.

При использовании тиклида достоверно снизилась вязкость крови при всех скоростях сдвига у больных как со 2_А, так и со 2_Б-3 стадиями сердечной недостаточности.

Изучение динамики вязкости плазмы в процессе лечения тиклидом показало достоверное снижение этого показателя у больных с недостаточностью сердца.

Под влиянием тиклида у больных с сердечной недостаточно-

стью произошло достоверное снижение показателя гематокрита.

Таким образом, применение тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью улучшает реологические свойства крови, значительно уменьшая синдром повышенной вязкости крови. Снижение вязкости крови у больных со 2_A и 2_B-3 стадиями сердечной недостаточности происходит на фоне достоверного снижения вязкости плазмы и показателя гематокрита.

Улучшение реологических свойств крови у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием тиклида, вероятно, обусловлено уменьшением уровня фибриногена и повышением пластичности эритроцитов, что было ранее показано у больных с заболеваниями периферических сосудов и сахарным диабетом при использовании этого препарата (Palareti G. et al., 1988; Mc Tavish Donna et al., 1990).

Таким образом, использование у больных с хронической сердечной недостаточностью ибустрина и тиклида улучшает реологию крови, уменьшает проявления синдрома повышенной вязкости крови, но генез снижения вязкости крови под влиянием этих препаратов различен, что обусловлено их другими свойствами, помимо ингибции агрегации тромбоцитов.

Изучение центральной гемодинамики в процессе лечения больных с хронической сердечной недостаточностью не выявило существенного различия между показателями лиц, получавших традиционную терапию, и показателями больных, получавших антиагрегантную терапию (ибустрин, тиклид) на фоне традиционного лечения. Это касалось больных как со 2_A, так и со 2_B-3 стадиями сердечной недостаточности.

Следовательно, включение ингибиторов агрегации тромбоцитов (ибустрина, тиклида), улучшающих реологию крови, в комплексное лечение хронической сердечной недостаточности, не оказывает существенного влияния на сократительную способность миокарда.

ВЫВОДЫ

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью с нарастанием тяжести недостаточности сердца агрегационная способность тромбоцитов повышается (определяется спонтанная агрегация тромбоцитов, повышается степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и нарушается процесс их дезагрегации). Признаки гиперкоагуляции крови наиболее выражены у больных со 2_А стадией сердечной недостаточности. При 2_Б-3 стадии явления гиперкоагуляции крови уменьшаются.

2. С нарастанием явлений сердечной недостаточности повышается вязкость крови на фоне увеличения вязкости плазмы и показателя венозного гематокрита.

3. Установленные изменения в системе гемостаза и реологические свойства крови зависят от стадии сердечной недостаточности, а не от ее этиологии.

4. Традиционное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью способствует усугублению неблагоприятных сдвигов в системе гемостаза и при тяжелой недостаточности сердца ухудшению реологических свойств крови.

5. Включение в комплексную терапию хронической сердечной недостаточности ингибиторов агрегации тромбоцитов (ибустрина, тиклида) значительно уменьшает агрегационную активность тромбоцитов, улучшает показатели тромбоэластограммы. Курсовое лечение ибустрином, тиклидом улучшает реологические свойства крови, снижая ее вязкость.

6. Антиагрегантная терапия больных с хронической сердечной недостаточностью не оказывает существенного влияния на сократительную способность миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изменения в системе гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью (повышение агрегационной способности тромбоцитов, гиперкоагуляция крови) необходимо рассматривать как предтромботические. Эти изменения следует учитывать при лечении сердечной недостаточности.

2. Определение вязкости крови и основных влияющих на нее факторов (вязкости плазмы, показателя гематокрита) позволяет оценить степень гемореологических нарушений у больных с недостаточностью сердца. Необходимо учитывать, что традиционная терапия тяжелой хронической сердечной недостаточности способствует ухудшению реологических свойств крови.

3. В комплексном лечении хронической сердечной недостаточности показано использование ингибиторов агрегации тромбоцитов (ибустрина, тиклида) для коррекции нарушений в системе гемостаза и реологии крови с целью профилактики тромботических осложнений и снижения смертности. Применение ибустрина показано у больных с сердечной недостаточностью с высокой степенью АДФ-индуцированной обратимой агрегации тромбоцитов, а применение тиклида у больных с высокой степенью АДФ-индуцированной необратимой агрегации тромбоцитов.

4. Определение агрегационной способности тромбоцитов и показателей реологии крови расширяет возможности оценки эффективности проводимого лечения больных с хронической сердечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрееенко Г.В. Значение изменения состояния систем гемокоагуляции и фибринолиза в патогенезе инфаркта миокарда и атеросклероза. // Кардиология. - 1974. - № II. - С. 139-141.

2. Андрееенко Г.В., Панченко В.М., Лисина А.Н. и др. Характеристика показателей системы свертывания крови и фибринолиза в доклинической стадии ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1978. - № IO. - С. 57-59.

3. Атаханов Ш.Э., Reswick L.M., Devereux R.B. и др. Кальциевый метаболизм и функциональная активность тромбоцитов у больных с гипертоническим сердцем. // Кардиология. - 1992. - № I. - С. 66-68.

4. Атаханова Л.З., Мазуров А.В., Каценович Э.Р. и др. Адгезивная активность тромбоцитов у больных стабильной, нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1991. - № 2. - С. 48-53.

5. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск, 1980. - С. 222-230.

6. Балуда В.П. Значение простациклин-генерирующей системы стенки сосудов в сохранении гемостатического гомеостаза. // Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. - М., 1982. - С. 14-19.

7. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М., 1988.

8. Белоусов Ю.Б., Люсов В.А., Захарченко В.Н. и др. Вязкость крови при грудной жабе и остром инфаркте миокарда. // Кардиология. - 1973. - № 3. - С. 5-7.

9. Белоусов Ю.Б., Савенков М.П., Сидорский А.Л. и др. Агре-

гация тромбоцитов и эритроцитов при застойной недостаточности кровообращения. // Кардиология. - 1976. - № 8. - С. 75-83.

10. Белоусов Ю.Б., Сидорский А.Л., Абазова Ф.И., Савенков М.П. Метаболизм фибриногена при застойной недостаточности кровообращения. // Кардиология. - 1977. - № 12. - С. 94-98.

11. Белоусов Ю.Б. Гемореологические исследования при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1986. - № 8. - С. 115-118.

12. Бокарев И.Н. Современные достижения и проблемы противотромботической терапии. // Тер. архив. - 1992. - № 10. - С. 101-105.

13. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М. Тиклид - новое в лечении и профилактике артериальных тромбозов. // Тер. архив. - 1992. - № 4. - С. 96-101.

14. Бокарцев П.Д. Электронномикроскопическое исследование тромбоцитов в концентрате клеток периферической крови человека. // Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике. - М., 1987. - С. 150.

15. Большакова Р.М., Фуркало Н.К., Духина М.А. Реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца с начальными признаками недостаточности кровообращения. // Всесоюзный съезд кардиологов, 3-й: Тезисы. - М., 1979. - С. 62.

16. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1976. - № 1. - С. 33-35.

17. Василенко В.Х. К вопросу о классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы. // Тр. 12-го Всесоюзного съезда терапевтов. - М., 1940. - С. 260.

18. Волков В.С., Аникин В.В., Троцюк В.В. Состояние микро-

циркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивальной биомикроскопии). // Кардиология. - 1977. - № 5. - С. 41-43.

19. Волковойнов Г.Б., Якунин Г.А. Анализ параметров тромбозастрограмм, предложенный Хартертом, при гипер- и гипокоагуляции. // Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. - М., 1967. - С. 229.

20. Воробьев В.Б. Гемокоагуляция у больных с сердечной недостаточностью, осложненной мерцательной аритмией. // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии. - Ростов-на-Дону, 1977. - С. 29-31.

21. Гаврилов О.К., Полунина Т.В., Лукьянова Н.А. Антиагрегационные гемокорректоры. Современное состояние и перспективы развития проблемы. // Международная конференция. Протитромботическая терапия в клинической практике: Тезисы. - М., 1979. - С. 50.

22. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. - М., 1981.

23. Грицюк А.И. Тромбоземболические осложнения при атеросклерозе с преимущественным поражением венечных артерий сердца по данным патологоанатомических вскрытий. // Тер. архив. - 1973. - № 6. - С. 50-52.

24. Грицюк А.И. Тромбозы и эмболии при ревматизме. - К., 1973.

25. Грицюк А.И., Мамедов М.Б., Шигельский В.И. Коагулогическая характеристика различных стадий хронической недостаточности кровообращения при атеросклеротическом кардиосклерозе. // Кардиология. - 1976. - № 12. - С. 25-32.

26. Грицюк А.И., Мамедов М.Б. Тромбообразование, свертываемость крови и фибринолиз у больных атеросклеротическим кардиосклерозом на различных этапах недостаточности кровообращения,

применения сердечных гликозидов и мочегонных средств. // Всесоюзный съезд кардиологов, 3-й: Тезисы. - М., 1979. - С. 230-231.

27. Гуревич М.И., Берштейн С.А. Основы гемодинамики. - Киев, 1979. - С. 232.

28. Давыдкин И.Л., Селезнев Е.И., Кленова Н.А. Коррекция нарушений реологических свойств и коагуляционного гомеостаза цельной крови и эритроцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. // Хроническая сердечная недостаточность. - Оренбург, 1988. - С. 15-16.

29. Даштаянц Г.А., Андрущенко Е.В., Красовская Е.А. Изменение системы свертывания крови у больных с недостаточностью кровообращения. // Врач. дело. - 1974. - № 10. - С. 64-69.

30. Дзизинский А.А. Патология микрососудов и ишемическая болезнь сердца. // Кардиология. - 1976. - № 7. - С. 141-143.

31. Ена Я.М., Дидковская Л.А. Клинико-гемостазиологическая оценка курантида у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. - 1991. - № 10. - С. 51-53.

32. Жаворонкова Е.К. Некоторые вопросы тромбоэластографического исследования свертываемости крови в клинике внутренних болезней. // Тер. архив. - 1964. - № 6. - С. 17-18.

33. Зарецкий В.В., Бобков В.В., Ольбинская Л.И. Клиническая эхокардиография. - М., 1979.

34. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. - Минск, 1991.

35. Инькова Т.М., Лебедева А.П., Сягаева Л.М., Свистунова С.В. Клинические варианты сердечной недостаточности. // Недостаточность сердца и патология миокарда. - Оренбург, 1968. - С. 12.

36. Исмаилов Ш.И., Вельдман А.В. Роль простациклина и тромбосана А2 в сердечно-сосудистой системе. // Кардиология. - 1981. - № 3. - С. 11-16.

37. Кириченко Л.И., Гайдукова Н.И., Соловьева Ф.В. Влияние периферических вазодилататоров на агрегацию тромбоцитов при хронической недостаточности кровообращения. // Сов. медицина. - 1986. - № 2. - С. 91-94.

38. Кириченко Л.Л., Радзевич А.Э., Коняхин А.Ю. Прогностическое значение исходного состояния агрегации тромбоцитов и вязкости крови при проведении гравитационного плазмафереза у больных со стенокардией. // Кардиология. - 1993. - № 2. - С. 53-56.

39. Коваленко В.М., Шункова Е.И., Гольдберг Г.А. и др. Свертывающая, противосвертывающая системы крови и агрегация тромбоцитов у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца в покое и при физической нагрузке. // Тер. архив. - 1991. - № 4. - С. 69-71.

40. Козлов В.К., Маркосян Р.А., Бурячковская Л.И. Лизосомоподобные α -гранулы тромбоцитов: активация и ингибирование освобождения содержимого при гемокоагуляции. // Цитология. - 1979. - № 6. - С. 738-742.

41. Козловский В.И., Хулуп Г.Я., Кошелупов В.И. Изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью, обусловленные избыточным снижением артериального давления после приема клофеллина. // Кардиология. - 1992. - № 9-10. - С. 40-41.

42. Королева С.А. Влияние катехоламинов на агрегационную способность тромбоцитов и содержание в них серотонина при ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1975.

43. Корочкин И.М., Кацман Р.Ф., Виноградова И.В. и др. Содержание биологически активных веществ в крови больных с застойной недостаточностью кровообращения. // Кардиология. - 1974. - № 7. - С. 151-155.

44. Коц Я.И., Кузнецова О.Д., Колосова Г.С. и др. Особенно-

сти патогенеза, клиники и лечения рефрактерных форм сердечной недостаточности. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. - Оренбург, 1978. - С. 168-170.

45. Коц Я.И., Кузнецова О.Д., Колосова Г.С., Инькова Т.М. Некоторые аспекты патогенеза и лечения рефрактерных форм сердечной недостаточности. // Недостаточность сердца. Патология миокарда. - Куйбышев, 1985. - С. 10-17.

46. Коц Я.И. Хроническая сердечная недостаточность. // Ишемическая болезнь сердца: Вопросы патогенеза и лечения. - Свердловск, 1988. - С. 118-134.

47. Кошкин Ю.П., Халфен Э.Ш., Кошечкин В.А. Свертывающая система крови как компонент реализации наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1991. - № 4. - С. 39-42.

48. Крылов А.А., Тарасов А.Н. Состояние гемолиза при недостаточности кровообращения. // Клин. медицина. - 1977. - № 1. - С. 64-68.

49. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. - М., 1975.

50. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф., Макаров В.А., Овнатанова М.С. Химический состав, метаболизм и агрегация тромбоцитов. // Кардиология. - 1974. - № 11. - С. 128-138.

51. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. - М., 1982.

52. Лецинский Л.А. Особенности секреции ряда гормонов и уровень циклических нуклеотидов у больных с недостаточностью кровообращения. // Эндокринные железы и сердечно-сосудистая система. - Горький, 1983. - С. 5-13.

53. Литвицкий П.Ф., Якунин Г.А., Лаврова Л.А. и др. Особенности динамики некоторых показателей гемостаза при транзиторной

коронарной недостаточности с различной длительностью периода ишемии миокарда. // Бюл. exper. биол. - 1983. - № I. - С. 24-27.

54. Лукомский П.Е., Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1971. - № I. - С. 5-13.

55. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Королева С.А. Агрегация тромбоцитов и биогенные амины у больных коронарным и периферическим атеросклерозом. // Кардиология. - 1972. - № 5. - С. 19-25.

56. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Королева С.А. и др. Агрегация, реакция освобождения серотонина и электронная микроскопия тромбоцитов при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1973. - № 12. - С. 32-35.

57. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Кардиология. - 1974. - № II. - С. 3-8.

58. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. - М., 1976.

59. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. // Лаб. дело. - 1976. - № 8. - С. 463-468.

60. Люсов В.А., Савенков М.П., Белоусов Ю.Б. Реология крови и состояние микроциркуляции при застойной недостаточности кровообращения. // Сов. медицина. - 1977. - № 10. - С. 51-56.

61. Люсов В.А., Парфенов А.С., Белоусов Ю.Б. и др. Агрегация эритроцитов и дериваты фибриногена у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1978. - № 6. - С. 42-45.

62. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. и др. Состояние гемостаза и реологии крови при застойной недостаточности кровообращения. // Кардиология. - 1979. - № 4. - С. 86-93.

63. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. и др. Патогенетические предпосылки к применению противотромботических сред-

ств при застойной недостаточности кровообращения. // Международная конференция. Противотромботическая терапия в клинической практике: Тезисы. - М., 1979. - С. 74.

64. Люсов В.А., Парфенов А.С., Катыхкина Н.И. и др. Значение и особенности нарушения реологических свойств крови при остром инфаркте миокарда с различными показателями центральной гемодинамики (клинико-экспериментальное исследование). // Кардиология. - 1979. - № 8. - С. 66-70.

65. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз и микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Тер. архив. - 1980. - № 5. - С. 5-13.

66. Люсов В.А., Савенков М.П. Современные проблемы терапии нарушений реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1988. - № 5. - С. 5-10.

67. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бородин В.В. Тромбозы и аритмии сердца. // Кардиология. - 1989. - № 10. - С. 10-15.

68. Люсов В.А., Дюков И.В., Утешев Д.Б. Влияние активированных лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1992. - № 11-12. - С. 62-64.

69. Малая Л.Т., Микляев И.Ю., Кравчук П.Т. Микроциркуляция в кардиологии. - Харьков; 1977.

70. Малая Л.Т., Ефимов В.В., Ладный А.И. Роль простациклин-тромбоксановой системы в патогенезе атеросклероза. // Всесоюзный съезд кардиологов, 4-й: Тезисы. - М., 1986. - С. 14-15.

71. Малая Л.Т., Ладный А.И. Патогенетическое и терапевтическое значение эндогенных ангиопротекторных систем у больных коронарным атеросклерозом. // Кардиология. - 1990. - № 12. - С. 5-9.

72. Мамедов М.Б. Свертываемость крови и фибринолиз у больных атеросклеротическим кардиосклерозом, осложненным хронической не-

достаточностью кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.
- Киев, 1978.

73. Марков Х.М. Простаглицин-тромбоксановый баланс и факторы риска ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1989. - № 9. - С. 5-12.

74. Маркосян Р.А. Влияние переменного давления на тромбин-стимулированные тромбоциты. // Кардиология. - 1986. - № 2. - С. 94-96.

75. Междумян А.Г., Вихерт О.А., Габбасов З.А. и др. Функциональное состояние кровяных пластинок при артериальной гипертензии и изменения серотонинсодержащих гранул клеток. // Кардиология. - 1989. - № 9. - С. 13-18.

76. Мерзон К.А., Коломиец В.В., Ляшевская Т.Н. и др. Данные к характеристике фосфорно-кальциевого обмена и его гормональной регуляции при хронической сердечной недостаточности. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. - Оренбург, 1978. - С. 125-127.

77. Мэтью Д. Динамика свертывания крови у больных недостаточностью кровообращения. // Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения, дыхания и кровообращения. - М., 1979. - С. 18-19.

78. Митькин А.Ф., Бахтеев Р.Р., Бахтияров З.А., Полняков С.В. Гиперурикемический синдром при хронической сердечной недостаточности. // Хроническая сердечная недостаточность (лечение и профилактика). - Оренбург, 1988. - С. 32-33.

79. Моисеев С.И. Роль гемостаза и реологии крови при стабильной и прогрессирующей стенокардии напряжения. // Кардиология. - 1988. - № II. - С. 67-71.

80. Морозова В.Т. Клиническое толкование исследования вязкости крови. // Лаб. дело. - 1975. - № 7. - С. 431-433.

81. Мухарлямов Н.М. Кардиомиопатии. - М., 1990.

82. Мchedlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. - Л., 1989.

83. Нижарадзе И.Ш. Морфофункциональная характеристика эритроцитов и реологические свойства крови у больных хронической ишемической болезнью сердца с застойной недостаточностью кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тбилиси, 1984.

84. Олейник Н.И., Павлишук С.А., Петрова Т.Р. и др. Применение гепарина при застойной недостаточности кровообращения. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. - Оренбург, 1978. - С. 142-144.

85. Олекс Т.К. Клиническое значение гематокрита при сердечной недостаточности. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. - Оренбург, 1978. - С. 144-145.

86. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. - М., 1986.

87. Павлов Н.А. Система простациклин-Тромбоксан А₂ при ишемической болезни сердца. // Сов. медицина. - 1987. - № 2. - С. 36-39.

88. Павлишук С.А. Микроциркуляторный гемостаз и его изменения при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Кардиология. - 1978. - № 1. - С. 96-101.

89. Панченко В.М. Клиническая коагулология. - М., 1970.

90. Панченко Е.П. Патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных застойной недостаточностью кровообращения и некоторые возможности его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1981.

91. Панченко Е.П. Особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных ишемической болезнью крови с застойной недостаточностью кровообращения. // Карди-

ология. - 1981. - № 8. - С. 50-55.

92. Панченко Е.П. Изменения в системе гемостаза и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца с застойной недостаточностью кровообращения и тромбоэмболическими осложнениями. // Микроциркуляция в клинике внутренних болезней. - М., 1983. - С. 70-74.

93. Парфенов А.С., Белоусов Ю.Б. Взаимосвязь нарушений реологических свойств крови и системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1989. - № 10. - С. 47-50.

94. Пономарева А.Г., Воробьев В.Б. Патогенетическое лечение 3 стадии хронической сердечной недостаточности. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. - Оренбург, 1978. - С. 168-170.

95. Радзивиц Г.Г., Григорян С.С., Гайстер Н.А. и др. Реологические свойства крови у больных острым инфарктом миокарда и кардиосклерозом. // Кардиология. - 1977. - № 5. - С. 18-22.

96. Разумов В.Б., Арутюнов Г.П. Реологические свойства крови у больных с неосложненным и осложненным течением острого инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1977. - № 4. - С. 53-57.

97. Разумов В.Б., Белоусов Ю.Б. Реологические свойства крови при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1977. - № 10. - С. 140-145.

98. Рачинский И.Д. Некоторые патогенетические механизмы прогрессирующего течения хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1988. - № 12. - С. 83-87.

99. Рачинский И.Д. Роль систем нейрогуморальной регуляции в развитии нарушений электролитного профиля при хронической недостаточности кровообращения. // Кардиология. - 1991. - № 11. - С. 40-42.

100. Савельев В.С., Думпе Э.П., Яблоков Е.Г. Болезни магистральных вен. - М., 1972.

101. Савенков М.П. Изменения реологических свойств крови у больных с застойной недостаточностью кровообращения при лечении диуретиками. // Кардиология. - 1977. - № 5. - С. 22-27.

102. Савенков М.П. Микроциркуляция при застойной недостаточности кровообращения (реология крови, водно-электролитный обмен): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1977.

103. Савенков М.П., Волов Н.А., Теблосев К.И. Гемореологические эффекты у больных ишемической болезнью сердца при лечении антиангинальными и тромболитическими средствами. -// Кардиология. - 1981. - № 8. - С. 63-68.

104. Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы. - Минск, 1990.

105. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемоциркуляции. - Л., 1985.

106. Сидорский А.Л. Обмен альбумина при застойной недостаточности кровообращения. // Кардиология. - 1977. - № 1. - С. 94-98.

107. Сидорский А.Л. Нарушения белкового обмена и гемостаза у больных с застойной недостаточностью кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1985.

108. Синицин В.Е., Мазуров А.В. Повышенная адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. // Кардиология. - 1987. - № 2. - С. 96-97.

109. Скворцов А.А., Габбасов З.А., Попов Е.Г. и др. Новые подходы в изучении агрегации тромбоцитов у больных с дилатационной кардиомиопатией. // Тер. архив. - 1989. - № 2. - С. 95-97.

110. Следзевская И.К., Бабов К.Д., Савицкий С.Ю. и др. Со-

кратительная функция миокарда, иммунологическая реактивность организма и функциональная активность тромбоцитов у больных, перенесших инфаркт миокарда и прошедших восстановительное лечение. // Тер. архив. - 1992. - № 9. - С. 54-57.

III. Смоленский В.С. Тромбозы и эмболии у больных ревматическими пороками сердца с митральным стенозом и у больных легочным сердцем (секционные данные). // Клин. медицина. - 1959. - № 5. - С. 65-70.

II2. Соколов Е.И., Балуда В.П., Балуда М.В. и др. Противотромбогенные свойства стенки сосудов и внутрисосудистая активация тромбоцитов при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1986. - № 12. - С. 44-48.

II3. Соловьев В.В., Забелин И.В., Баринев В.Г. Агрегация тромбоцитов, гемостаз и реологические свойства артериальной и венозной крови у больных острым инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1989. - № 10. - С. 40-43.

II4. Соловьев Г.М. Исследование реологических свойств крови в современной клинике. // Кардиология. - 1977. - № 5. - С. 5-8.

II5. Турашвили Г.А. Вязкость крови у больных хронической ишемической болезнью сердца с недостаточностью кровообращения и ее медикаментозная коррекция. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. - Оренбург, 1978. - С. 210-211.

II6. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз. - М., 1984.

II7. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. - М., 1986.

II8. Фуркало Н.К., Духина М.А., Большаков Р.М. и др. Внутрисосудистые нарушения микроциркуляции и микротромбообразования у больных хронической ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1976. - № 12. - С. 32-35.

II9. Фуркало Н.К., Иващенко Т.И., Большакова Р.М. и др.

Некоторые факторы и механизмы, влияющие на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца. // Тер. архив. - 1982. - № II. - С. 119-123.

120. Халфен Э.Ш., Шварц И.Л., Иконникова Е.И. Взаимосвязь нарушений липидного обмена и гемостаза при атеросклерозе. // Кардиология. - 1976. - № 10. - С. 123-130.

121. Хасан Ахмед, Агабабян И.Р., Мареев В.Ю. и др. Изменение периферической гемодинамики и агрегации тромбоцитов под влиянием каптоприла у больных с хронической недостаточностью кровообращения. // Тер. архив. - 1986. - № II. - С. 58-61.

122. Цурупович В.П. Вязкость крови у практически здоровых лиц и ее зависимость от величины гематокритного показателя, содержания эритроцитов и их среднего объема. // Здравеохр. Казахстана. - 1979. - № 10. - С. 71-72.

123. Чазов Е.И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. - М., 1966.

124. Чазов Е.И. Нарушения ритма и проводимости при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1974. - № 3. - С. 5-11.

125. Чазов Е.И. Клеточные и молекулярные механизмы атеросклероза. // Всемирный конгресс кардиологов, 9-й: Тезисы. - М., 1982. - С. 7.

126. Чернух А.М., Александров П.Н., Клец Р.Л., Шагал Д.И. Динамика кровообращения в сосудах конъюнктивы у больных ишемической болезнью с гипертензией и без нее. // Кардиология. - 1977. - № 5. - С. 14-18.

127. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. - М., 1984.

128. Шабанов В.А., Китаева Н.Д., Левин Г.Я. и др. Оптимизация лечения больных гипертонической болезнью с реологических позиций. // Кардиология. - 1991. - № 2. - С. 67-70.

129. Щепотин Б.М., Ена Я.М., Зарицкая В.Н. Клинико-геморезологические аспекты течения гипертонической болезни. // Кардиология. - 1989. - № 9. - С. 18-21.
130. Якунин Г.А. Современные методы анализа тромбодинамограммы. Часть I. - М., 1973.
131. Allen R.D., Zacharski L.D., Widirsky S.T. et al. Transformation and motility of human platelet. Details of the shape change and release reaction observed by optical and electron microscopy. // J. Cell Biol. - 1979.- Vol.83, N 1.- P.126-142.
132. Anderson G.H., Hellums J.D., Moake J.L., Alfrey C.P. Platelet lysis and aggregation in shear fields. // Blood Cells.- 1978.- Vol.4, N 3.- P. 499.
133. Ardlie N.G. Calcium ions, drug action and platelet function. // Pharmac. Ther.- 1982.- Vol.18, N 2.- P. 249-270.
134. Aoki N., Natsuda M., Yoshida N. Abnormalities in the platelets and fibrinolytic system as predisposing factors to thrombosis. // Asian med. J. - 1980.- Vol.23, N 6.- P.382-437.
135. Audier M., Serradimigni A. Savoir intripreter un trombelastogramme. Paris, 1962.
136. Azner J., Villa P., Rueda E. Platelet adhesiveness in ischemic heart disease. - // Haemostasis. - 1979.- Vol.8, N 1.- P. 38.
137. Bloch E.H. High speed cinephotomicrography of hemodynamics. // Fed. Proc. - 1960.- Vol.19.- P. 89-92.
138. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. // Nature.- 1962.- Vol.194, N 4832.- P. 927-929.
139. Born G.V.R. Observations on the change in shape of blood platelets brought about by adenosine diphosphate. // J.

Physiol. - 1970.- Vol.209, N 3.- P. 487-511.

140. Bouvier C.A. Plaquettes et thromboses. // Acta din. belg.- 1975.- Vol.30, N 3.- P. 153.

141. Broersma R.J., Bullemer G.D., Mammen E.F. Acidosis induced disseminated intravascular microthrombosis and its dissolution by streptokinase. // Thromb. Diath. haemorrh. - 1970.- Vol.24.- P. 55.

142. Burton A.C. Role of geometry of size and shape in the microcirculation. // Fed. Proc. - 1966.- Vol.25.- P. 1753-1760.

143. Caro C., Pedley T., Schroter P. Механика кровообращения. - М., 1982.

144. Carter A.J., Heptinstall S. Platelet aggregation in whole blood: the role of thromboxane A_2 and adenosine di - phosphate. // J. Thrombos. Haemost. - 1985.- Vol.54.- P.182.

145. Castell P., Basellini A., Agus I.B. et al. Thrombo - sis prevention with ticlopidine after femoropopliteal thrombo - endarterectomy. // Int. Surg. - 1986.- Vol.71.- P. 252-255.

146. Cazenave J., Packham M.A., Guccione M.A. Inhibition of platelet adherence to damaged surface of rabbit aorta. // J. Lab. Clin. Med. - 1975.- Vol.86, N 4.- P. 551.

147. Cazenave J.P., Blondowika D., Richardson M. et al. Quantitative radiosotope measurement and scanning electron mi - croscopic study of platelet adherence to a collagen-coated surface and to subendothelium with a rotating probe device. // J. Lab. Clin. Med. - 1979.- Vol.93.- P. 60-70.

148. Cerny L.C., Cook F.B., Walker C.C. Rheology of blood. // Am. J. Physiol. - 1962.- Vol.202.- P. 1188-1194.

149. Chien S., Usami S., Taylor H.M. Effects of hemato - crit and plasma proteins on human rheology at low shear rates. // J. Appl. Physiol. - 1966.- Vol.21.- P. 81-87.

150. Chien S., Usami S., Delinback R.J. Blood viscosity influence of erythrocyte aggregation. // Science. - 1967.- Vol.157, N 3790.- P. 829.

151. Chien S. Shear depends of effective cell volume as a determinant of blood viscosity. // Science. - 1970.- Vol.168.- P. 977-978.

152. Chien S., Jan K., Usami K. Roles of electrostatic repulsion and mechanical shearing in red cell aggregation. // Bibl. anat. - 1975.- N 13.- P. 93.

153. Chien S. Significance of macrorheology and microrheology in atherogenesis. // Am. N. J. Acad. Sci. - 1976.- Vol.275.- P.10.

154. Chmiel H., Effert S., Mathey. Rheologische Veranderungen des Blutes beim akuten Herrinfarkt und dessen Risikofaktoren. // Dtsch. med. Wschr. - 1973.- Bd.98, N 36.- S.1641

155. Ciminiello C., Milani M., Uberty T. et al. Effect of ticlopidine and indobufen on platelet aggregation induced by A23187 and adrenaline in the presence of different anticoagulants. // J. Int. Med. Res. - 1989.- Vol.17, N 6.- P. 514-520.

156. Clark H.G., Puryear H.A., Casper R.A. Polymerization of fibrin in shear flow fields. // Polym. Eng. and Sci. - 1979.- Vol.19, N 6.- P. 422-426.

157. Copley A.L. Apparent viscosity and wall adherence of blood systems. // Flow properties of blood and other biological systems / Eds A.L. Copley, G. Stainsby Oxbord etc. - Pergamon press. - 1960.- P. 97-117.

158. Copley A.L. Roles of platelets in physiological defense mechanisms and pathological conditions. // *Folia Haematol.* - 1979.- Vol.106.- P. 732-764.
159. Detwiler T.C., Charo I.F., Feinman R.D. Evidence that calcium regulates platelet function. // *Thromb. Haemost.* - 1978.- Vol.40, N 2.- P. 207-211.
160. Dintenfass L., Julian D.G., Muller G.E. Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. // *Amer. Heart J.* - 1966.- Vol.71, N 5.- P. 587.
161. Dintenfass L. Inversion of the Fahraeus-Lindqvist phenomenon in blood flow through capillaries of diminishing radius. // *Nature.* - 1967.- Vol.215, N 5105.- P. 1099-1100
162. Dintenfass L. Fluidity of the erythrocyte and its role in physiology and pathology of circulation. // *Hematologia.* - 1968.- Vol.2.- P. 19.
163. Dintenfass L. Blood microrheology. Viscosity factors in blood flow, ischemia and thrombosis. - London, 1971.
164. Dosne A.M., Merville C., Drouet L. et al. Importance of transport mechanisms in circulating blood for platelet deposition on arterial subendothelium. // *Microvasc. Res.* - 1977.- Vol.14, N 1.- P.45.
165. Dunn F.W., Sorin J., Thomaïdi S.A. et al. In vivo effect of ticlopidine on fibrinogen-platelet cofactor activity and binding of fibrinogen to platelets. // *Agents & Actions.* - 1984.- Vol.15.- P. 97-104.
166. Eisenberg S. Changes in blood viscosity, haematocrit value and fibrinogen concentration in subjects with congestive heart failure. // *Circulation.* - 1964.- Vol.30.- P. 686-693.

167. Feinstein M.B. Release of intracellular membrane bound calcium precedes the onset of stimulus-induced exocytosis in platelets. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1980. - Vol.93, N 2.- P. 593-600.

168. FitzGerald Garret A. Ticlopidine in unstable angina: a more expensive aspirine? // Circulation. - 1990.- Vol.82, N 1.- P. 296-298.

169. Fletcher A., Alkjaersig N., O'Brien J. Blood hypercoagulability and thrombosis. // Trans. Assoc. Amer. Phys. - 1970.- Vol.83.- P. 159-167.

170. Folts I., Gallagher K., Rowe G. Blood flow reduction in stenosed canine coronary arterios: vasospasm or platelet aggregation? // Circulation. - 1982.- Vol.85, N 2.- P.248-255.

171. Francis G.S. Plasma catecholamine levels in patient with congestive heart failure.// Cardiovasc. Rev. Rep. - 1985. - Vol.6, N 4.- P. 444-454.

172. Fukuda E., Kaibara M. Rheological studies of blood clotting. // Amer. Chem. Soc. Polym. Preor. - 1979.- Vol.20, N 1.- P. 290.

173. Fung Y.C. Theoretical considerations of the elasticity of red cells and small blood vessels. // Fed. Proc. - 1966. - Vol.25.- P. 1761-1772.

174. Fuster V., Chesebro J. Antithrombotic therapy: role of platelet inhibitor drugs. Pharmacologic effects of platelet inhibitor drugs. // Mayo Clin. Proc.- 1981.- Vol.56.- P.185-195.

175. Gaetano G. Platelets, Prostaglandins and thrombotic disorders. // Clinics in Haematology. - 1981.- Vol.10.- P.297-326.

176. Goldsmith H.L. The microrheology of red blood cell

suspensions. // J. Gen. Physiol. - 1968.- Vol.52.- P. 5-28.

177. Gregersen M.J., Usami S., Peric B. et al. Blood viscosity at low shear rates. // Biorheology. - 1963.- Vol.1.- P. 247-253.

178. Gryglewski R. Простаглицин и атеросклероз. // Всемирный конгресс кардиологов, 9-й: Тезисы.- М., 1982.- С.0190.

179. Hamberg M., Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides. Novel transformation of arachidonic acid in human platelets. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA; - 1974.- Vol.71, N 9.- P. 3400-3404.

180. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biological active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1975.- Vol.72, N 8.- P. 2994-2998.

181. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, einen neuen Untersuchungsverfahren. // Klin. Mschr. - 1948.- Bd.26.- S.577.

182. Harker L., Ross R., Ross R., Glomset J. et al. The role of endothelial cell injury and platelet response in atherogenesis. // Thromb. and Haemost. - 1978.- Vol.39, N 2.- P. 312.

183. Haust M.D. Platelets, thrombosis and atherosclerosis. Platelets, Drugs and Thrombosis. Basel e.a. - P. 94.

184. Hellem A.J., Borchgrevink C.F., Anres S.B. The role of red cells in hemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. // Br. J. Haematol. - 1961.- Vol.7.- P. 42-50.

185. Hirsch E., Lazzarini R. Selective acute arterial endothelial injury and repair. Methodology and surface characteristics. // *Atherosclerosis*. - 1977.- Vol.28, N 3.- P. 271.
186. Hirsh P.D., Campbell W.B., Willerson J.T. et al. Prostaglandins and ischemic heart disease. // *Amer. J. Med.* - 1981.- Vol.71, N 6.- P. 1004.
187. Hoak J.C., Czervionke R.L., Fry G.L., Smith B.J. Interaction of thrombin and platelets with the vascular endothelium. // *Fed. Proc.*- 1980.- Vol.39, N 9.- P. 2606-2609.
188. Holmsen H. Biochemistry of the platelet release reaction. // *Biochemistry and Pharmacology of platelets*. CIBA Foundation symposium. - Amsterdam, 1975.- P. 175-196.
189. Jue R.H., Certler M., Starr T. et al. Alteration of plasma thrombin 3 levels in Ischemic Heart Disease. // *Thromb. Haemorrh.* - 1976.- Vol.35, N 3.- P. 598.
190. Kallio V., Salmi Nalli, Breimner P. Blood viscosity changes in patients hospitalized because of acute chest pain. // *Cardiologie*. - 1976.- Vol.50.- P. 323.
191. Käser-Glanzmann R., Jakabova M., George J.N., Lucher E.F. Stimulation of calcium uptake in platelet membrane vesicles by adenosine 3,5 - cyclic monophosphate and protein kinase. // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1977.- Vol.466, N 3.- P. 429-440.
192. Killip T. Epidemiology of congestive heart failure. // *Amer. J. Cardiol.* - 1985.- Vol.56, N 2.- P. 2A-6A.
193. Kuramoto K., Matsushita S., Matsuda T. et al. Effect of hematocrit and viscosity on coronary circulation and myocardial oxygen utilization. // *Jap. Circulation J.* - 1980.- Vol.44. - P. 443-448.

194. Kuzuya T., Yamagishi H., Ohmori M. et al. Disorders of platelet and coronary artery reactivities in patients with angina pectoris: altered metabolism of TxA₂-Pg₁₂. // Всемир - ный конгресс кардиологов, 9-й: Тезисы.- М.,1982.- С. 0507.
195. Laborit H., Ornelli M.R. Hyperlactacidemia as a factor of thrombocyte adhesiveness. // Experientia. - 1969. - Vol.25.- P. 1035.
196. Larcen A., Stoltz L.F. Aspects de hemorheologie. // Agressologie. - 1968.- Vol.9.- N 1.- P. 18-24.
197. Leonard E.F. The role of flow in thrombogenesis.// Bull. N.Y. Acad. Med.- 1972.- Vol.48.- P.273.
198. Lowe G.D.O. Forbes C.D. Blood rheology and thrombosis. // Clinics in Haematology. - 1981.- Vol.10.- P. 343-367.
199. Lowe G.D.O., Drummoud M.M., Forbes C.D. et al. Blood and plasma viscosity in prediction of venous thrombosis. // Scand. J. of Clin. and Lab. Invest. - 1981.- Vol.41.- P.307.
200. Marsh N.A. The accelerating effect of fibrinogen and early fibrinogen degradation products on erythrocyte sedimentation. // Thromb. and Haemost. - 1979.- Vol.42, N 2.- P. 753.
201. Mayer G.A. Blood viscosity in healthy subjects and patients with coronary heart disease. // Canad. Med. Ass. J. 1964.- Vol.91.- P. 951.
202. Mc Tavish Donna, Faulds Diana, Goa Karen L. Ticlopidine: An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. // Drugs. - 1990.- Vol.40, N 2.- P. 238-259.
203. Mehta J., Mehta P. Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease. // Amer. J. Cardiol. -

1981.- Vol.48, N 2.- P. 366-374.

204. Mehta J. Advances in Prostaglandins, Thromboxane and Leukotriane Research. // New York.- 1985.- Vol.13.- P.71-79.

205. Merrill E.W., Wells R.E. Flow properties of biological fluids. // Appl. Mech. Revs. - 1961.- Vol.14.- P.663-673.

206. Merrill E.W. Rheology of blood. // Physiol. Revs. - 1969.- Vol.49.- P. 863-888.

207. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., et al. An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. // Nature. - 1976.- Vol.263.- P. 663-665.

208. Moncada S., Vane I. The role of prostacyclin in vascular tissue. // Fed. Proc. - 1979.- Vol.38, N 1.- P. 66-71.

209. Moncada S., Vane J.R. Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research / Ed. B. Samuelsson, R. Paoletty.- New York, 1980.- Vol.6.- P. 43-59.

210. Mustard J.F., Kinlough-Rathbone R.L. Prostaglandins and platelets. // Ann. Rev. Med.- 1980.- Vol.31, N 1.- P.89-96.

211. Mustard J., Kinlough-Rathbone R., Packham M. Mechanism in thrombosis. // Agents and Actions Suppl. - 1984.- Vol.15. - P. 9-24.

212. Niewiarowski S. Platelet release reaction and secreted platelet proteins. // Haemostasis and thrombosis. - 1981.- P. 73-83.

213. Nihill M.R., Mc Namara D.G., Vick R.I. The effects of increased blood viscosity on pulmonary vascular resistance. // Amer. Heart J.- 1976.- Vol.92, N 1.- P. 65.

214. Nowak J., Fredholm B., Kaijser L., Venumalm A. Release of adenosine, inosine and prostacyclin into the coronary circulation in humans during myocardial ischemia. // J. Mol. and Cell. Cardiol. - 1980.- Vol.12, N 8.- P. 115.

215. Nunn P., Lindsay R. Effect of ticlopidine on human platelet responsiveness ex vivo. Comparison with aspirin. // Thrombos. Res. - 1980.- Vol.18.- P. 807-813.

216. O'brien J.R. Anti-thrombin III and heparin clotting times in thrombosis and atherosclerosis. // Thromb. et diath. Haemorrh. - 1974.- Vol.32, N 1.- P. 116.

217. Packham M.A., Nishizawa E.E., Gustard J.E. Response of platelet to tissue injury. // Biochem. Pharmacol. Spec. Suppl. - 1968.- P. 171.

218. Packham M.A. Methodes for detection of hypersensitive platelets. // Thrombos. Haemostas. - 1978.- Vol.140.- P.175.

219. Packham M. Platelet function inhibitors. // Thrombos. Haemostas. - 1983.- Vol.50(2).- P. 610-620.

220. Palareti G., Paggi M., Torricelli P. et al. Longterm effects of ticlopidine on fibrinogen and haemorheology in patients with peripheral arterial disease. // Thrombos. Res.- 1988.- Vol.52.- P. 621-629

221. Patscheke H. Correlation of activation and aggregation of platelets. // Haemostasis. - 1979.- Vol.8, N 2.- P.65-81.

222. Rand R.P. Some biophysical considerations of the red cell membrane. // Fed. Proc. - 1967. - Vol.26.- P. 1780-1784.

223. Rao G.H.R., Gerrard J.M., Eaton J.W., White J.G. Arachidonic acid peroxidation prostaglandin synthesis and platelet function. // Photochem. Photobiol. - 1978.- Vol.28, N 4-5.-

P. 845-850.

224. Rawles J., Ogston D., Douglas A. Studies on the blood fibrinolytic system in congestive cardiac failure. // Clin. Science and Molecular Medicine. - 1973.- Vol.45.- P. 65.

225. Ross R., Glomset J., Kariya B., Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells "in vitro". // Proc. of the Nat. Acad. of Sciences. - 1974.- Vol.71.- P. 1207-1210.

226. Ross R., Glomset J., Harker L. Endothelium, platelets and smooth muscle in atherogenesis. // Cerebrovasc. Diseases. 10-th Princeton Conf. - New York, 1976.- P. 115.

227. Rovel A., Streiff F., Vigneron C. Influence in vitro de l'albumine, des gammaglobulines et du fibrinogène sur la sédimentation et le comportement rhéologique du globule rouge. // Ann. biol. clin. - 1979.- Vol.37, N 4.- P. 204.

228. Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides and thromboxanes: role in platelets and in vascular and respiratory smooth muscle. // Acta Biol. Med. Germ. - 1976.- Vol.35.- N 8-9.- P. 1055-1063.

229. Saniabadi A.R., Lowe G.D.O., Barbenel J.C., Forbes C.D. Haematocrit, bleeding time, and platelet aggregation. // Lancet. - 1984.- Vol.1.- P. 1409-1411.

230. Schmid-Schönbein H., Wells R. Fluid drop-like transition of erythrocytes under shear. // Science.- 1969.- Vol.165. P. 288-291.

231. Schmid-Schönbein H., Gosen J.V., Heinrich L. et al. A counter-rotating "rheoscope chamber" for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. // Microvasc. Res. - 1973.- Vol.6,

N 3.- P. 366-376.

232. Schmid-Schönbein H., Gollasch G., Gosen V. et al. Red cell aggregation in blood flow. // Klin. Wochenschr. - 1976.- Vol.54, N 4.- P. 149.

233. Schmid-Schönbein H. Клинические аспекты исследования реологических свойств крови. // Кардиология.- 1982.- № 3. - С.82.

234. Scholz P.N., Karis J.H., Gump E.W. et al. Correlation of blood rheology with vascular resistens in critically ill patients. // J. Appl. Physiol. - 1975.- Vol.39, N 6.- P. 1006.

235. Skalak R., Chen P.H., Chien S. Effect of haematocrit and rouleaux on apparent viscosity in capillaries. // Biorheology. - 1972.- Vol.9.- P. 67-82.

236. Small M., Lowe G.D.O., Cameron E., Forbes C.D. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. // Haemostasis. - 1983.- Vol.13.- P. 379-384.

237. Spaet T.H., Gayner E., Stemerman M.B. Thrombosis, atherosclerosis and endothelium. // Amer. Heart J.- 1974.- Vol.87, N 5.- P. 661.

238. Stuart I., George A., Davies A. et al. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. // J. Clin. Path. - 1981.- Vol.34.- P. 464-467.

239. Sunder-Plassman L., Klövecorn W.P., Messmer K. Hemodynamic and rheological changes induced by hemodilution with colloids / Ed. K. Messmer. - 1972.- P. 184-198.

240. Syllm-Rapoport I. Erythrozytäre Kriterien in der Diagnostik und Prognose der perinatalen hypoxie. // Z. Klin.

Med.- 1987.- Vol.42, N 12.- S. 1081-1085.

241. Thebault J., Blatrix C., Blanochard J. et al. Ef -
fect of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in
man. // Clin. Pharmacol. Ther. - 1975.- Vol.18.- P.485-490.

242. Tillement E.J.P., Albengres J.P.E., Zhoste A. et al.
Ticlopidine. // Rev. Med. - 1982.- Vol.23.- P. 1909-1912.

243. Turitto V.T., Baumgartner H.R. Platelet interaction
of thrombin and platelets with the vascular endothelium. //
Fed. Proc. - 1980.- Vol.39, N 9.- P. 2606-2609.

244. Turitto V.T., Weiss H.J. Red blood cells: their dual
role in thrombus formation. // Science. - 1980.- Vol.207,
N 4430.- P. 541-543.

245. Weiss H.J. Platelet. Pathophysiology and antiplate-
let drug therapy / Ed. A.R. Liss. - New-York, 1982. - P.1-165.

246. Wells R.E., Merrill E.W., Galelnic H. Shear-rate
dependence of viscosity of blood interaction of red cells and
plasma proteins. // Trans. Soc. Rheol. - 1962.- N 6.- P.19-24.

247. Wells R.E., Perera R.D., Gawronski T., Shahriara A.A.
Effect of plasma proteins upon the rheological character of
blood in the microcirculation. // J. Clin. Invest. - 1963. -
Vol.42, N 6.- P. 991-998.

248. Wells R.E. Rheology of blood in the microvasculature.
// N. Engl. J. Med. - 1964.- Vol.270.- P. 889-893.

249. Wells R.E., Gawronski T.H., Cox P.J., Perera R.D.
Influence of fibrinogen on flow properties of erythrocyte sus-
pension. // Amer. J. Physiol. - 1964.- Vol.207.- P.1035-1040.

250. Wells R.E. The effect of plasma proteins upon the
rheology of blood in the microcirculation. // Sympos. on bio -
rheol. - New York, 1965.- P. 431-438.

251. Wells R. Syndromes of hyperviscosity. // New Engl. J. Med. - 1970.- Vol.283.- P. 183.

252. Whitmore R.L. Rheology of the circulation. - New York, London, 1968.

РСФСР
Министерство здравоохранения
Медсанчасть № 1 ПО
«Оренбурггазпром»
№ _____ 19 ____ г.
г. Оренбург
ул. Невельская, 24
тел. 47-62-33



А К Т

внедрения результатов диссертационной работы Галина П.Ю.
"Гистиотромбоцитарные факторы у больных с хронической
сердечной недостаточностью и их изменения под влиянием
антиагрегантной терапии" в работу кардиологического
отделения МСЧ ПО "Оренбурггазпром"

С 1990 года в практику работы кардиологического отделения
МСЧ ПО "Оренбурггазпром" внедрен метод комплексного изучения
системы гемостаза и реологии крови с целью диагностики, прогно-
зирования и контроля за качеством лечения у больных с хроничес-
кой сердечной недостаточностью. Для коррекции нарушений в сис-
теме гемостаза у указанной категории больных используется анти-
агрегантная терапия /ибустрин, тиклид/. Результаты диссертацио-
нного исследования Галина П.Ю. позволяют оптимизировать лечение
больных с недостаточностью сердца.

Зав. кардиологическим

отделением *К.А. Дымченко*

Врач *И.И. Исайкина*

К.А. Дымченко

Н.В. Исайкина