

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА
ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

Г А Л И Н Павел Юрьевич

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

Кардиология (14.00.06)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидат медицинских наук

Екатеринбург — 1993

Работа выполнена в Оренбургском Государственном медицинском институте.

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

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор И. М. Хейнонен

Доктор медицинских наук, профессор П. Д. Синицын

Ведущая организация — Московский медицинский университет

Защита состоится « _____ » _____ 1993

г. в _____ часов на заседании специализированного Ученого Совета Д — 0841001 при Уральском Государственном ордена Трудового Красного Знамени медицинском институте (620219, Екатеринбург, ул. Репина, 3).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Хроническая сердечная недостаточность представляет собой крупную медицинскую проблему, она является наиболее распространенной финальной стадией органических заболеваний сердца. Так, по обобщенным данным, ХСН 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 сердечной недостаточности может достигать 70% случаев /Трицюк А.И., 1973; Ферстрате М. и Фермилен Ж., 1986; Бокарев И.Н., 1992; Heinrich F., Klink K., 1981/.

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 ХСН с помощью ибустрина и тиклида. Не изучено влияние антиагрегантов /ибустрина, тиклида/ на реологические свойства крови больных с недостаточностью сердца. Не оценено влияние антиагрегантной те-

рапии больных с ХСН на показатели центральной гемодинамики. Все это и составило предмет изучения в настоящей работе.

Цель и задачи исследования. Изучить состояние системы гемостаза и реологические свойства крови у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности и оценить их возможную 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 ХСН, вызванной ишемической болезнью сердца, ревматическими пороками сердца и дилатационной кардиомиопатией, изучены:

1. Показатели агрегационной 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. Выяснены изменения в системе гемостаза и реологии крови у больных с ХСН. Изучены возможные механизмы, приводящие к развитию синдрома высокой вязкости крови у больных с недостаточ-

ностью сердца. Оценено влияние традиционной терапии сердечной недостаточности на изучаемые показатели гемостаза и реологии крови. Впервые показана эффективность антиагрегантной терапии /ибустрина, тиклида/ у больных с ХСН 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 ХСН.

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 недостаточностью сердца и эффективности проводимого лечения.

Внедрение. Результаты проведенных исследований используются в диагностической и лечебной работе МСЧ ПО "Оренбурггазпром", а также в ряде клиник Оренбургского медицинского института.

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.

Объем и структура работ. Диссертация изложена на 151 странице машинописи, из них 123 страницы основного текста, и иллюстрирована 22 таблицами и 32 рисунками. Состоит из введения, шести глав и выводов, а также библиографического указателя, который включает 130 отечественных и 122 иностранных источников.

Положения, выносимые на защиту.

1. Одними из причин развития тромботических осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности могут быть 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 недостаточности не улучшает показатели гемостаза и реологии крови, а, напротив, способствует усугублению выявленных нарушений.

4. Включение антиагрегантов /ибустрина, тиклида/ в комплексное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью значительно уменьшает агрегационную способность тромбоцитов и явления гиперкоагуляции крови, а также улучшает реологические свойства крови, снижая ее вязкость.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 89 больных с различными стадиями ХСН. Выраженность недостаточности сердца оценивали по классификации В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско /Василенко В.Х., 1940/. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

В таблице 1 представлена основная характеристика изученного контингента больных.

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим единицам
и стадиям хронической сердечной недостаточности

Причина сердечной недостаточности	Количество больных по стадиям			Всего
	1	2 А	2Б - 3	
Ишемическая болезнь сердца	11	26	20	57
Ревматические пороки сердца	4	8	9	21
Дилатационная кардиомиопатия	0	5	6	11
Итого	15	39	35	89

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

Вторую группу составили 31 больной, из них 16 человек со 2А и 15 со 2Б-3 стадиями ХСН. Эти больные на фоне традиционной терапии получали ингибитор агрегации тромбоцитов ибустрин в суточной дозе 400 мг перорально.

В третью группу вошли 22 больных, из них 12 человек со 2А стадией и 10 пациентов с тяжелой недостаточностью сердца /2Б-3/. 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.

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

Агрегация тромбоцитов изучалась на агрегометре "Thromlite - 1006", принцип работы которого основан на методе G. Born /Born G. V.R., 1962/. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат /АДФ/ в конечной концентрации в пробе 1мкМ. Кривую агрегации тромбоцитов рассчитывали по В.А. Люсову и соавт. /1976/ с определением степени агрегации. Если в тромбоцитарной плазме происходила агрегация тромбоцитов без добавления индуктора агрегации, то ее рассматривали как спонтанную. При отсутствии дезагрегации, агрегацию тромбоцитов расценивали как необратимую.

Состояние свертывающей способности крови оценивалось путем записи тромбозластограммы /ТЭГ/ на тромбозластографе "Тромб - 1" с вычислением 5 показателей: Время реакции - Р, время коагуляции - К, максимальная амплитуда - МА, тромбозластографический показатель - ТЭП, индекс коагуляции - ИК.

Вязкость крови оценивали с помощью ротационного вискозиметра в диапазоне скоростей сдвига от 10 с^{-1} до 200 с^{-1} .

Вязкость плазмы измеряли при фиксированной скорости сдвига на ротационном вискозиметре.

Показатель венозного гематокрита определяли в капиллярных гибких трубках на спиральной центрифуге.

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, конечно-систолический объем, конечно-диастолический размер, конечно-диа-

столичный объем, степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженных нарушениях в системе гемостаза и реологии крови у больных с ХСН /таб.2/. 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. Следовательно, с нарастанием декомпенсации сердечной деятельности агрегационная способность тромбоцитов повышается.

Помимо повышения агрегационной активности тромбоцитов, у больных с ХСН выявлена гиперкоагуляция крови по показателям тромбобластограммы, степень выраженности которой зависит от стадии заболевания.

Отчетливые признаки гиперкоагуляции крови регистрируются у больных с 1 стадией сердечной недостаточности. При 2А стадии недостаточности сердца признаки гиперкоагуляции крови выражены более значительно. И при тяжелой ХСН явления гиперкоагуляции крови уменьшаются, особенно в начальных фазах свертывания крови, когда время реакции достоверно не отличается от соответствующего показателя здоровых.

Выявленные изменения в системе гемостаза /повышение агрегационной способности тромбоцитов, гиперкоагуляция крови/ у больных с ХСН можно рассматривать как предтромботические. Высокий коагуляционный потенциал тромбоцитов и крови, наряду с другими факто-

Таблица 2

Гемостаз и реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью /М_{нп}/.

Показатель	Здоровые /п = 15/	Стадия ХСН		
		1 /п=15/	2 А /п=39/	2Б-3/п=35/
Степень АТ, %	53,70±1,40	73,60±1,19*	80,99±1,53*,**	85,49±1,30*,**
Спонтанная АТ, % случаев	0,0	0,0	17,9	25,7
Необратимая АТ, % случаев	0,0	66,7	82,1	88,6
Р, мин	12,37±0,37	11,20±0,25*	10,67±0,45*	11,97±0,35**,**
К, мин	10,92±0,30	7,61±0,32*	6,27±0,35*,**	5,07±0,31*,**
МА, мм	26,5±0,40	33,2±0,63*	35,5±0,80*,**	32,3±0,64*,**
ТЭП, ед	1,15±0,077	1,81±0,074*	2,50±0,120*,**	2,09±0,096*,**
ИК, ед	0,47±0,012	0,64±0,034*	0,77±0,045*,**	0,71±0,040*,**
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*,**
Гематокрит, %	50,47±0,77	51,18±0,63	53,20±0,67*,**	56,37±1,05*,**

Примечание: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми /р < 0,05/;

** - различия достоверны по сравнению с предыдущей стадией ХСН /р < 0,05/.

рами /изменение сосудистой стенки, нарушение гемодинамики/, способствует развитию тромботических осложнений, которые широко распространены при сердечной недостаточности.

При исследовании реологических свойств крови у больных с ХСН выявлен синдром высокой вязкости крови, степень выраженности которого зависит от стадии недостаточности сердца /таб.2/. 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 /Левтов В.А. и соавт., 1982; Селезнев С.А. и соавт., 1985; Андришвили Г.И., 1989; Chien S. et al., 1966; Lowe G., Forbes C., 1981/. Чтобы определить генез синдрома гипервязкости крови, мы провели анализ показателей вязкости плазмы и гематокрита /таб.2/.

Исследование вязкости плазмы и показателей венозного гематокрита у больных с ХСН показало, что с нарастанием явлений недостаточности сердца повышаются вязкостные свойства плазмы, гемоконцентрация становится более выраженной.

Таким образом, одними из причин развития синдрома высокой вязкости крови у больных с ХСН 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 $r = +0,877$, $p < 0,01/$.

При корреляционном анализе между показателями сократительной способности миокарда и реологии крови обнаружена тесная отрицательная связь между фракцией выброса и вязкостью крови $r = -0,76$ $p < 0,01/$, и еще более тесная связь между фракцией выброса и гематокритом $r = -0,87$, $p < 0,01/$.

Оценивая полученные результаты, мы пришли к выводу, что у больных с ХСН 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 ХСН. Выявлены определенные изменения, зависящие от стадии сердечной недостаточности и от терапии соответствующих стадий /таб.3/.

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

Традиционное лечение ХСН оказало выраженное влияние на коагулирующие свойства крови. Явления гиперкоагуляции крови усилились. Эта тенденция наиболее выражена у больных со 2А стадией ХСН. При тяжелой недостаточности сердца эти изменения также имеют место, но менее выражены.

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

Динамика показателей реологии крови при лечении ХСН зависит от стадии заболевания.

У больных со 2А стадией ХСН в процессе традиционного лечения вязкостные свойства крови практически не изменяются. Одновременно сохраняются показатели вязкости плазмы и гематокрита.

Таблица 3

Влияние традиционной терапии на гемостаз и реологические свойства крови у больных с сердечной недостаточностью /M±m/

Показатель	Больные с хронической сердечной недостаточностью			
	2А стадия/п=11/		2Б-3 стадия/п=10/	
	до лечения	после	до лечения	после
Степень АТ, %	79,36±1,73	83,36±1,40	86,10±1,50	88,60±1,66
Спонтанная АТ, % случаев	18,2	18,2	20,0	30,0
Необратимая АТ, % случаев	72,7	100,0	90,0	100,0
Р, мин	11,05±0,63	8,89±0,73*	12,63±0,55	10,79±0,60*
К, мин	6,89±0,43	4,67±0,41*	6,25±0,33	5,87±0,41
МА, мм	33,1±1,07	36,3±0,84*	31,0±0,95	34,7±1,10*
ТЭП, ед	2,21±0,17	2,96±0,21*	1,74±0,11	2,05±0,08*
ИК, ед	0,67±0,053	0,89±0,043*	0,64±0,052	0,73±0,046
Вязкость крови при скорости сдвига 10с ⁻¹	9,17±0,43	8,90±0,36	9,88±0,35	11,64±0,67*
200с ⁻¹ , сПз	4,80±0,08	4,75±0,12	5,00±0,12	5,36±0,11*
Вязкость плазмы, сПз	1,40±0,023	1,40±0,033	1,47±0,026	1,55±0,027*
Гематокрит, %	52,85±1,02	52,50±1,33	56,55±1,03	59,98±1,12*

Примечание: * - изменения достоверны /р < 0,05/ по сравнению с исходными показателями.

Динамика показателей реологии крови у больных с тяжелой ХСН иная. Установлено повышение исходно высоких показателей вязкости крови при всех скоростях сдвига. В процессе лечения выявлено достоверное повышение вязкости плазмы и показателя гематокрита.

Таблица 4

Влияние ибустрина на гемостаз и реологические свойства крови у больных с сердечной недостаточностью /М_{±m}/.

Показатель	Больные с хронической сердечной недостаточностью			
	2А стадия/п=16/		2Б-3 стадия/п=15/	
	до лечения	после	до лечения	после
Степень АТ, %	80,40±1,50	60,10±2,90*	84,00±2,57	57,20±2,38*
Спонтанная АТ, % случаев	18,75	0,0	26,70	0,0
Необратимая АТ, % случаев	93,75	43,75	86,70	46,70
Р, мин	10,30±0,57	13,70±0,32*	11,83±0,41	12,66±0,30
К, мин	5,83±0,30	7,43±0,38*	4,27±0,70	5,36±0,26*
МА, мм	37,0±1,10	29,2±1,15*	33,0±0,75	31,0±1,34
ТЭП ед	2,90±0,28	1,53±0,11*	2,34±0,13	1,87±0,07*
ИК, ед	0,84±0,067	0,59±0,035*	0,78±0,03	0,66±0,02*
Вязкость крови при скорости сдвига 10с ⁻¹	8,67±0,35	7,76±0,23*	10,83±0,43	8,21±0,48*
200с ⁻¹ , сПз	4,58±0,09	4,24±0,09*	5,19±0,19	4,25±0,14*
Вязкость плазмы, сПз	1,43±0,014	1,40±0,013	1,49±0,015	1,43±0,016*
Гематокрит, %	53,15±0,87	53,25±0,77	56,60±0,79	55,20±0,63

Примечание: * - изменения достоверны /р < 0,05/ по сравнению с исходными показателями.

В связи с вышеизложенным, нами предпринята попытка целенаправленной коррекции нарушений в системе гемостаза и реологии крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с помощью применения антиагрегантных препаратов /ибустрина, тиклида/ на фоне традиционной терапии ХСН /таб. 4, 5/.

Таблица 5

Влияние тиклида на гемостаз и реологические свойства крови у больных с сердечной недостаточностью /М±m/.

Показатель	Больные с хронической сердечной недостаточностью			
	2А стадия/п=12/		2Б-3 стадия/п=10/	
	до лечения	после	до лечения	после
Степень АТ, %	83,25±2,29	55,17±1,39*	87,10±1,84	51,70±1,63*
Спонтанная АТ, % случаев	16,7	0,0	30,0	0,0
Необратимая АТ, % случаев	75,0	0,0	90,0	0,0
Р, мин	10,83±0,59	12,25±0,76	11,53±0,66	14,50±0,51*
К, мин	6,30±0,45	6,55±1,00	5,10±0,41	8,10±0,61*
МА, мм	35,6±1,61	30,7±1,18*	32,5±1,10	26,0±1,25*
ТЭП, ед	2,23±0,10	1,83±0,13*	2,07±0,11	1,17±0,13*
ИК, ед	0,77±0,054	0,57±0,061*	0,71±0,066	0,48±0,045*
Вязкость крови при скорости сдвига 10с ⁻¹	8,98±0,32	7,88±0,35*	10,50±0,45	8,30±0,55*
200с ⁻¹ , сПз	4,72±0,10	4,19±0,09*	5,10±0,10	4,25±0,13*
Вязкость плазмы, сПз	1,41±0,019	1,34±0,019*	1,47±0,021	1,42±0,013*
Гематокрит, %	53,60±0,67	50,27±0,91*	55,85±0,99	52,80±0,95*

Примечание: * - изменения достоверны /р < 0,05/ по сравнению с исходными показателями.

Применение ибуструина 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 2А, так и со 2Б-3 стадиями хронической сердечной недостаточности.

Использование тиклида у больных с ХСН более выражено повлияло на агрегационную способность 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 2А стадией на 28,1% /под влиянием ибустрина на 19,5%/, у больных с тяжелой ХСН на 35,4% /при лечении ибустрином на 26,8%/. Важно отметить, что при использовании тиклида процессы дезагрегации тромбоцитов нормализовались у всех больных с ХСН.

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

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

Под влиянием ибустрина значительно уменьшились явления гиперкоагуляции крови у больных как со 2А, так и со 2Б-3 стадиями ХСН. По данным тромбозластографии, наиболее значительные изменения произошли у больных со 2А стадией недостаточности сердца.

При использовании тиклида также произошли благоприятные сдвиги в системе гемостаза. У всех больных с ХСН, по данным ТЭГ, уменьшились явления гиперкоагуляции крови, но более выраженное влияние препарата было у больных с тяжелой недостаточностью сердца, когда такие показатели, как МА, ТЭП и ИК, достигли соответствующих параметров здоровых.

Таким образом, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов /ибустрина, тиклида/ у больных с ХСН позволило уменьшить не только агрегационную способность тромбоцитов, но и коагуляционный потенциал крови, что проявилось улучшением показателей тромбозластограмм.

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 как у больных со 2А стадией, так и у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, 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 2А стадии сердечной недостаточности, и достоверно снижается при тяжелой недостаточности сердца.

Применение ибустрина у больных с ХСН достоверно не повлияло на показатели гематокрита.

Таким образом, использование ибустрина в лечении хронической сердечной недостаточности улучшает реологию крови. У больных со 2А стадией ХСН снижение вязкости крови происходит на фоне достоверно не меняющихся показателей вязкости плазмы и гематокрита. Снижение вязкости крови у больных со 2Б-3 стадией ХСН 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 2А, так и со 2Б-3 стадиями сердечной недостаточности.

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

Под влиянием тиклида у больных с сердечной недостаточностью произошло достоверное снижение показателя гематокрита.

Таким образом, применение тиклида у больных с хронической сердечной недостаточностью улучшает реологические свойства крови, значительно уменьшая синдром высокой вязкости крови. Снижение вязкости крови у больных со 2А и 2Б-3 стадиями сердечной недостаточности происходит на фоне достоверного снижения вязкости плазмы и показателя венозного 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 реологические свойства крови, уменьшает проявления синдрома высокой 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 ХСН 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 2А, так и со 2Б-3 стадиями сердечной недостаточности.

У больных со 2А стадией ХСН произошло достоверное увеличение фракции выброса, степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка. У больных со 2Б-3 стадией ХСН достоверно увеличились фракция выброса и степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу, а увеличение скорости циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка имело недостоверный характер.

Следовательно, включение ингибиторов агрегации тромбоцитов /ибустрина, тиклида/, улучшающих реологию крови, в комплексное лечение хронической сердечной недостаточности, 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 на нее влияющих факторов /вязкость плазмы, показатель гематокрита/ позволяет оценить степень гемореологических нарушений у больных с недостаточностью сердца. Необходимо учитывать, что традиционная терапия тяжелой ХСН 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 в суточной дозе 400 мг показано у больных с сердечной недостаточностью с высокой

степенью АДФ-индуцированной обратимой агрегации тромбоцитов, а применение тиклида в суточной дозе 500 мг 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.

В В В О Д Ы

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 2А стадией сердечной недостаточности. При 2Б-3 стадии явления гиперкоагуляции крови уменьшаются.

2. С нарастанием явлений сердечной недостаточности повышается вязкость крови на фоне увеличения вязкости плазмы и показатели 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, тик-

лида/ 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние ибустрина на гемостаз и реологические свойства крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Международный симпозиум. Ибустрин в кардиологии.- Москва, 1992.- С. 25-30. /соавт.: Коц Я.И./.
2. Гемостазиологические изменения у больных с хронической сердечной недостаточностью. Коррекция тиклидом. // Молодые ученые - здравоохранению.- Тез. докл. конф. молодых ученых-медиков.- Оренбург, 1992.- С. 21-23.
3. Гемостаз и реология крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Антиагрегантная терапия. // Тез. научных работ 1-ой областной конференции молодых ученых и специалистов.- Оренбург, 1993.- С. 70-72.