

УДК 616.155.194.8 + 615

Е.В. ВОРОБЕЙ, Н.Г. КРУЧИНСКИЙ, А.И. ТЕПЛЯКОВ

ВЛИЯНИЕ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ «РОНДФЕРРИН» НА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Анализ литературных данных [3, 4, 7], а также результаты собственных исследований [2, 6] свидетельствуют о том, что в патогенезе дисциркуляторно-гипоксического синдрома, сопутствующего железодефицитным состояниям (ЖДС) и железодефицитным анемиям (ЖДА), важное место принадлежит гемореологическим, микроциркуляторным и гемокоагуляционным расстройствам. Актуальной задачей современной гематологии является разработка и практическое использование при лечении ЖДА новых лекарственных средств, обладающих широким спектром действия – от прямого гемостимулирующего и противоанемического до корригирующего основные механизмы стабилизации гомеостаза. Отечественный препарат «Рондферрин», отвечает, по мнению разработчиков, всем указанным требованиям [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния «Рондферрина» на состояние гемостазиологического баланса у пациентов с ЖДА.

Под наблюдением находились 30 пациентов с синдромом дефицита железа. Из них 25 женщин и 5 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет. Среди пациентов преобладали женщины (83,33%), что отражает частоту встречаемости этой патологии. По степени тяжести ЖДА обследованные распределились следующим образом: легкой степени тяжести – 13 пациентов; средней – 14 и тяжелой степени тяжести – 3 больных. Препарат вводился внутривенно капельно в дозах по 400мл раствора ежедневно или через день. Курс лечения «Рондферрином» состоял в среднем из $5,27 \pm 1,89$ инфузий (в диапазоне от 2 до 11 инфузий). Контрольную группу составили 19 практически здоровых доноров, не принимавших на момент обследования никаких фармакологических препаратов.

Исследование состояния системы гемостаза проводился до начала курса лечения, в его середине и после окончания.

Состояние системы гемостаза оценивалось по параметрам развернутой гемостазиограммы, описывающей состояние сосудисто-тромбоцитарного звена и всех фаз процесса свертывания крови. Описание техники выполнения этого вида анализа представлено в фундаментальных руководствах [1, 5]. При оценке функционального состояния тромбоцитов изучались: их количество (методом фазово-контрастной микроскопии), а также степень, время и скорость агрегации в ответ на АДФ в конечной концентрации 2.5 мкМ (фотометрическим методом на агрегометре фирмы "Solar-1210", Беларусь). Состояние коагуляционного гемостаза исследовано по фазам: 1-я фаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (реагент «Thrombosil» Ortho Diagnostic, США); 2-я фаза – протромбиновый индекс (ПТИ) (реагент «Orthobrain» Ortho Diagnostic, США); 3-я фаза – определение концентрации фибриногена (реагент «Fibrinomat» Ortho Diagnostic, США) в модификации метода Clauss, позволяющего по тесту тромбинового времени в разведении определить содержание функционально активно (свертываемого) фибриногена; тромбиновое время (ТВ); концентрация патологических антикоагулянтов – растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) количественным седиментационным методом в капилляре (по Иванову

Е.П. и соавт., 1980) при модификации следующих тестов: – β -нафтолового; – этанолового; – протамина-сульфатного и показатель гематокрита (ГТ).

Результаты изменений состояния системы гемостаза при применении в комплексном лечении пациентов с ЖДС кровезаменителя «Рондферрин» представлены в таблице.

Как видно из материалов таблицы, исходное состояние гемостаза у пациентов с ЖДС различной степени тяжести характеризовалось изменением сосудисто-тромбоцитарного звена: отмечена тенденция к росту количества тромбоцитов (статистически незначимая), что связано, на наш взгляд, с компенсаторной реакцией тромбопоэза на кровопотерю. Увеличение степени агрегации и одноволновой характер агрегатограмм при увеличении скорости агрегации позволяют расценить исходное функциональное состояние тромбоцитов как гиперагрегационную тромбоцитопатию.

Анализ параметров, характеризующих отдельные фазы процесса свертывания крови, показал наличие умеренной гипокоагуляции в первой фазе при отсутствии достоверных различий между параметрами, описывающими состояние второй и третьей фаз.

Обращает на себя внимание повышение уровня паракоагуляционных дериватов фибриногена (РКМФ) по β -нафтоловому и протамина-сульфатному тестам, укорочение ТВ, что может быть расценено как проявление гиперкоагуляционного состояния.

Таблица. Состояние системы гемостаза при применении препарата «Рондферрин» у пациентов с ЖДА ($X \pm Sx$; $n=30$)

| Параметр гемостазиограммы | Контроль n=19 | До лечения | Середина курса | После курса |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз | | | | |
| Количество тромбоцитов, $1 \times 10^9/\text{л}$ | 235,94 \pm 7,98 | 277,23 \pm 17,02 | 273,83 \pm 27,92 | 253,80 \pm 20,10 |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, 2,5 мкМ | | | | |
| степень агрегации, % | 72,39 \pm 5,98 | 95,37 \pm 3,85 | 44,66 \pm 8,85 | 48,51 \pm 6,32 |
| время агрегации, мин | 3,14 \pm 0,55 | 2,76 \pm 0,41 | 5,06 \pm 0,79 | 3,01 \pm 0,68 |
| скорость агрегации, %/мин | 44,26 \pm 2,96 | 49,9 \pm 7,29 | 43,62 \pm 7,05 | 28,49 \pm 3,08 |
| Коагуляционный гемостаз | | | | |
| АЧТВ, с | 35,53 \pm 2,05 | 44,64 \pm 5,74 | 37,63 \pm 2,80* | 50,20 \pm 4,77* |
| ПТИ, у.е | 0,95 \pm 0,01 | 0,95 \pm 0,02 | 0,93 \pm 0,01 | 0,96 \pm 0,01 |
| Фибриноген, г/л | 2,65 \pm 0,12 | 3,07 \pm 0,35 | 3,27 \pm 0,15 | 3,17 \pm 0,19 |
| РКМФ, мл/л: | | | | |
| β -нафтоловая проба | 63,61 \pm 2,93 | 88,00 \pm 9,00 | 98,00 \pm 20,83* | 88,33 \pm 16,41 |
| этаноловая проба | 2,21 \pm 0,27 | 1,80 \pm 0,37 | 3,45 \pm 0,37 | 2,50 \pm 0,59 |
| протамина-сульфатная проба | 13,36 \pm 0,75 | 21,31 \pm 1,16** | 25,35 \pm 1,57** | 25,05 \pm 2,31** |
| ТВ, с | 24,37 \pm 0,70 | 15,25 \pm 2,47* | 18,38 \pm 2,25** | 17,8 \pm 1,73** |
| ГТ, л/л | 0,43 \pm 0,01 | 0,31 \pm 0,01** | 0,34 \pm 0,01** | 0,36 \pm 0,01** |

Примечание: * – достоверное ($p < 0.05$) различие параметров по сравнению с контролем;

** – достоверное ($p < 0.05$) различие параметров по сравнению с исходным состоянием (до лечения).

Таким образом, исходная гемостазиологическая картина у пациентов с ЖДА указывает на разнонаправленный характер изменений: усиление функциональной активности тромбоцитов, умеренную гипокоагуляцию по первой фазе свертывания крови, сохранение показателей второй и третьей фаз свертывания кро-

ви в пределах нормальных значений, полученных в контрольной группе. В то же время, отмечается повышение уровня РКМФ и укорочение тромбинового времени, что свидетельствует о наличии гиперкоагуляционного состояния.

Указанные изменения гемостазиологических параметров указывают на развитие у данной категории пациентов диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови I-II степени, а изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза соответствует его микроциркуляторно-ишемическому варианту.

Применение кровезаменителя «Рондферрин» вызывает снижение степени агрегации тромбоцитов и времени при неизменной скорости агрегации. Это указывает на падение уровня функциональной активности кровяных пластинок, за исключением моментов ее инициации (скорость первой волны агрегации сохраняется повышенной в течение всего периода исследования).

Коагуляционный гемостаз имеет специфическую динамику. В середине курса выявлены: достоверный рост концентрации фибриногена и обратимое укорочение АЧТВ, по сравнению с исходным. Одновременно с этим отмечается максимальный рост концентрации РКМФ по всем тестам, на фоне укорочения тромбинового времени, что статистически значимо по сравнению с исходным.

Таким образом, в середине курса применения «Рондферрина» отмечают разновекторные изменения гемостазиологического баланса: снижение степени агрегации тромбоцитов при сохранении скорости первичной волны (сохранение их гиперфункции), а умеренная гипокоагуляция по первой фазе свертывания сменяется укорочением АЧТВ. Отмечаются признаки нарастания гиперкоагуляции в третьей фазе свертывания крови, о чем свидетельствует дальнейший рост концентраций РКМФ по всем тестам, а также укорочение тромбинового времени.

Согласно приведенным результатам, «Рондферрин» к середине курса лечения еще более усиливает (весьма своеобразно) смещение параметров, что отражает фазный характер изменения гемостаза как системы в целом, когда сдвиг какого-то одного из ее составляющих влияет на баланс в целом. Нами установлено что, «Рондферрин» сам дополнительно индуцирует развитие ДВС крови, что крайне не желательно. Это обстоятельство весьма примечательно, поскольку ранее нами не наблюдалось ДВС при применении «Неорондекса», основной которого также является радиационно-модифицированный декстран [6]. Следует предположить, что в основе выявленных изменений гемостазиологического баланса со стороны «Рондферрина» лежат изменения активности сериновых протеаз коагуляционного каскада, либо в результате конформационных процессов, либо в следствие связывания их с хелатами, входящими в состав микроэлементов (по механизму формирования абзимов?) и являющихся составной частью препарата «Рондферрин».

Указанные изменения состояния системы гемостаза носят обратимый характер. Так, к концу курса лечения отмечают: стабилизация уровня функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза; АЧТВ статистически не отличается от исходных значений; снижается уровень гиперкоагуляции по третьей фазе свертывания крови (стабилизируются уровни РКМФ при сохранении повышенных их концентраций по этаноловому и протаминсульфатному тестам; обнаруживается тенденция к удлинению тромбинового времени).

Наши наблюдения показали, что к концу курса лечения выявляется отчетливая тенденция к возвращению гемостазиологических параметров к исходным

значениям, возможно, за счет индукции дополнительного гемостатического дисбаланса, вызванного «Рондферрином». При применении препарата «Рондферрин» при ЖДС выявлен фазный характер изменения гемостазиологической картины в целом. Это требует проведения дальнейших исследований, направленных как на изучение влияния препарата, выступающего индуктором контактной активации, так и на изменения антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови и возможных механизмов флуктуации активности факторов свертывающей и противосвертывающей систем при их взаимодействии с хелатированными микроэлементами, входящими в состав препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.
2. Влияние плазмозамениителя неорондекс на клеточно-гуморальную регуляцию системы гемостаза / *Кручинский Н.Г., Остапенко В.А., Тепляков А.И., Гапанович В.Н., Петров П.Т.* и др. // Совершенство трансфузиол. обеспеч. в Респ. Беларусь. Разраб., эксперим. изуч. и клинич. применен. препарата неорондекс: Матер. научно-практ. конф. г. Могилев 24-27 мая 1994 г. – Могилев, 1994. – С. 108-113.
3. *Гапанович В.Н., Петров П.Т., Иванов Е.П., Царенков В.М.* и др. Кровезамещающий раствор на основе металлодекстранового комплекса – рондферрин / В кн.: Мат. межд. конф. «Актуальные проблемы разработки и производства кровезаменителей и препаратов крови», Минск, (28 ноября-1 декабря 1994г.). – Минск, 1994. – С.29-32.
4. *Дворецкий Л.И.* Железодефицитные анемии. – М.: Ньюдиамед-АО, 1998. – 40 с.
5. *Иванов Е.П.* Руководство по гемостазиологии. – Минск: Беларусь, 1991. – 302 с.
6. Новый кровезамениитель рондферрин в терапии железодефицитных состояний (предварительные результаты) / *Кручинский Н.Г., Прокопович А.С., Воробей Е.В., Тепляков А.И., Акулич Н.В.* и др. // Акт. пробл. гематол. и трансфузиол.: Сб. матер. междун. научно-практич. конф. г. Минск, 25-27 окт. 2000 г. – Минск, 2000. – С. 207 – 210.
7. *Султанова Г.Ф.* Железодефицитные анемии у детей. – Йошкар-Ола, 1992. – 112 с.

SUMMARY

The subject of the investigation is the influence of the blood-substitute Rondferrin upon the condition of hemostasis system, 30 iron-deficient patients participating in the experiment. The preparation of Rondferrin being taken by the patients, a phase character of hemostasis changes has been revealed. The necessity of further research is emphasized by the author.