

Российская Военно-медицинская академия
Electric Medical Systems
Nicolet Biomedical

ПРОГРАММА

ИШЕМИЯ МОЗГА Международный симпозиум



Санкт-Петербург
2-6 июня 1997

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО НИМОДИПИНА И РЕОПОЛИГЛЮКИНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕДИЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Андриянова Д.В.,
Севастьянов П.В., Дымова Л.Г., Чегерова Т.И.*

Могилев, Республика Беларусь

Объектом настоящего исследования стали 15 пациентов с прогрессивным течением дисциркуляторной энцефалопатии. 9 из них находились в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, 2 - в остром периоде ишемического инсульта, 2 - перенесли транзиторные ишемические атаки (повторные), у 2 отмечалась клиника нарастающего психоорганического синдрома с прогрессирующей дефицитарной симптоматикой. В группе пациентов преобладали мужчины (70%) трудоспособного возраста. Учитывая прогрессивность течения ишемического поражения головного мозга, пациентам после клинического и лабораторного обследования проводилась инфузионная терапия реополиглюкином 400 мл в комбинации с 10 мг (1 флакон) нимотопа со скоростью 2 мг нимотопа / час. В зависимости от клинического эффекта инфузионная терапия продолжалась в течение 3-5 дней с последующим переходом на таблетированную форму нимотопа 90- 120 мг в сутки по рекомендуемой кратности приема. Все лабораторные обследования проводились до начала инфузионной терапии и на следующий день после окончания применения комбинации препаратов.

Состояние системы гемостаза оценивалось по данным развернутой гемостазиограммы: функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза исследовано с помощью серии агрегатограмм, зарегистрированных на агрегометре AP-2110 (компания "SOLAR", г. Минск) с различными индукерами: 1) пороговой концентрацией АДФ (1.5 мкМ) для исследования первичной агрегации; 2) АДФ в конечной концентрации 2.5 мкМ, вызывающей в норме появление двухфазной кривой агрегатограммы; 3) адреналином в конечной концентрации 2.5 мкМ, вызывающим образование двухфазной агрегатограммы; 4) ристоцетином 1.5 мг/мл (в этом случае первая фаза агрегации отражает

адгезивную функцию интегринов Ib/IX тромбоцитов к активированному фактору Виллебранда плазмы, а вторая волна агрегации характеризует фазу секреции, также как и вторая волна агрегации при добавлении адреналина (реагенты фирмы "РЕАНАЛ", Венгрия). Количественный анализ агрегационных кривых включал исследование следующих параметров для всех индукторов агрегации тромбоцитов: степень первичной агрегации (%), скорость агрегации за 30 секунд (% / мин), время агрегации (мин). Для адреналин- и ристоцетин- индуцированной агрегации тромбоцитов проводился анализ также степени необратимой (вторичной) агрегации тромбоцитов (%) и времени фазы секреции (мин).

Состояние коагуляционного звена системы гемостаза оценивалось с помощью следующих тестов, описывающих все фазы свертывания крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, тромбиновое время, полуколичественный анализ содержания растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) по бета-2-микроглобулину и этаноловому тестам. Антикоагулянтный потенциал характеризовался функциональной активностью прогрессивного естественного антикоагулянта антитромбина -III (АТ-III).

Реологические свойства крови оценивались с помощью вискозиметрического анализа цельной крови на ротационном вискозиметре типа АКР-2 (МП "Комед", Москва) в широком диапазоне скорости сдвига от 200 до 20 1/с при температуре 37 С. Для исключения влияния гемодилюции на вискозиметрические показатели все исследования проведены при стандартизованном гематокрите (0.5 л). Помимо исследования вязкости цельной крови при указанных диапазонах скоростей сдвига рассчитывались показатели функционального состояния эритроцитов (агрегации и деформируемости).

Результаты гемостазиологического и реологического исследования проанализированы с помощью разработанной методики автоматической обработки данных на основе синтеза методов математической статистики, теории нечетких множеств и методов постановки многокритериальных задач оптимизации с возможностью интегральной количественной оценки состояния гемостаза и гемореологии и количественной (отличной от теории вероятности) характеристикой промежуточной зоны между нормой и патологией.

Для количественной критериальной оценки каждого из показателей состояния системы гемостаза и реологических свойств крови использовались функции принадлежности к патологии, непрерывно возрастающие от минимального нулевого значения (гарантированная норма) до максимума, равного 1, в области гарантированной патологии. Они строятся для каждой из частных характеристик (изучаемых параметров) на основании нормативных данных, накопленного опыта и интуиции исследователей с учетом возможных погрешностей анализа и типичных отклонений от нормы.

С целью анализа изменений адгезивной и агрегационной функций тромбоцитов каждый параметр оценивался с помощью не одной, а трех функций принадлежности: 1) от 1 (гарантированная принадлежность к гиперагрегации) до 0 (отсутствие гиперагрегации); 2) от 1 (принадлежность к гипоагрегации) до 0 (отсутствие гипоагрегации); 3) от 1 (гарантированная принадлежность к патологии (как гипо-, так и гиперагрегации) до 0 (гарантированная норма).

Для количественной оценки состояния системы гемостаза и гемореологии пациента в целом использовались обобщенные показатели, являющиеся результатом агрегирования частных критериев с учетом их относительной значимости в некоторый глобальный критерий. В приложении к мониторингу изменений параметров наиболее предпочтительными представляется следующий:

$$D2 = (a1 \cdot m1 + a2 \cdot m2 + \dots + an \cdot mn) / n$$

где - m1, m2, ..., mn - функции принадлежности исследуемых характеристик; n - общее число исследуемых составляющих; a1, a2, ..., an - коэффициенты относительной важности (ранги) отдельных показателей качества системы гемостаза и реологии для оценки их качества в целом, определяемые с помощью матрицы парных лингвистических сравнений по разработанной методике.

Изменение функционального состояния тромбоцитов в результате лечения комбинацией нитроглицерина и реополиглукина приведены в таблице.

Глобальный критерий АДФ- индуцированной агрегации тромбоцитов с пороговой концентрацией индуктора снижается за счет уменьшения исходной патологической гипоагрегации без роста значений критерия принадлежности к гиперагрегации. Полученный результат указывает на восстановление чувствительности тромбоцитов к либераторам внутриклеточного кальция. Исходная гипер-

Таблица

Реагент	Глобальный критерий			
	гипоагрегация		гиперагрегация	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АДФ, 1мкм	0.36	0.19	0.43	0.42
АДФ, 2.5 мкм	0.15	0.18	0.55	0.46
Адреналин, 2.5 мкм	0.25	0.35	0.48	0.53
Ристоцетин, 1.5 мг/мл	0.76	0.63	0.59	0.62

рагрегация тромбоцитов с АДФ в конечной концентрации 2.5 мкМ после лечения сменяется с изменением значений функций принадлежности гипер-агрегации по степени и скорости агрегации, в итоге глобальный критерий принадлежности к патологии уменьшается без усиления гипоагрегационных проявлений. Параметры адреналин-индуцированной агрегации изменяются, более неоднозначно отмечается одновременный рост глобальных критериев как гипер-, так и гипоагрегации. Детальный анализ частных функций принадлежности показал выраженное уменьшение степени первичной агрегации, сокращение патологически удлиненного времени агрегации. После лечения удлиняется фаза секреции с увеличением степени необратимой агрегации и уменьшением скорости агрегации. Это объясняет ухудшение глобального критерия принадлежности к патологии (гипоагрегация по степени первой волны агрегации, гипер-агрегация по степени необратимой агрегации, растянутая фаза секреции). Вот почему полученный результат может расцениваться как благоприятный. Разнонаправленные тенденции характеризуют изменение адгезивной функции тромбоцитов в данном ристоцетин-агрегации. Все исходные функции принадлежности указывают на преобладание гипоагрегационных изменений по степени первичной и вторичной агрегации при удлинении времени агрегации (принадлежность к гипер-агрегации). После лечения, в отличие от остальных индукторов, обнаружено усиление адгезии (снижение принадлежности к гипо- и рост принадлежности к гипер-агрегации по степени первичной агрегации), удлинение фазы секреции с умеренным ростом степени необратимой агрегации.

Таким образом, анализ динамики адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов в ответ на проводимое лечение показал выраженное корректирующее влияние препаратов на исходное гипоадгезивно-гипер-агрегационное состояние тромбоцитов. Согласно результатам нашего исследования, комбинация нимотопа и реополиглокина оказывает модулирующее действие на функциональное состояние тромбоцитов: восстанавливается чувствительность к индукторам агрегации, уменьшается степень и скорость АДФ-агрегации, уменьшается степень и скорость первой волны адреналин-агрегации при возрастании степени необратимой агрегации. Однако этот результат связан с удлинением по времени фазы секреции. Механизм усиления адгезии тромбоцитов остается неясным, параметры вторичной ристоцетин-агрегации (фазы секреции тромбоцитов) сохраняют те же тенденции, что и при индукции адреналином. Этот эффект вероятно связан с блокированием медленных кальциевых каналов тромбоцитов, принимающих участие в механизмах как первичной агрегации, так и вторичной необратимой агрегации, связанной с фазой секреции. Вероятно, именно прямым воздействием на функциональное состояние тромбоцитов можно удовлетворительно объяснить полученные результаты. Не исключено наличие аддитивного эффекта от сочетания нимодипина с реополиглокином, который также обладает антитромботическим эффектом.

Отмечается изменение формы распределения глобального критерия состояния системы гемостаза, связанное с увеличением числа пациентов с функцией принадлежности меньше 0.6, что свидетельствует об определенном корректирующем влиянии комбинации препаратов без выраженного гипокоагуляционного влияния на это звено.

Исходный вискозиметрический анализ цельной крови показал повышение значений вязкости крови во всем диапазоне скоростей сдвига (глобальный критерий 0.51). Проводимое лечение привело к существенной модификации функционального состояния эритроцитов: зарегистрированы уменьшение деформируемости эритроцитов при усилении тенденции к сладжевым реакциям, которая имеет транзиторный характер. Уменьшение дисперсий критериев принадлежности после проведенного лечения еще раз подтверждает его эффективность.