

ей с метаболическим синдромом // Науч. вест. Белгородского гос. ун-та. Сер. Мед. фарм. — 2012. — Т. 18, №10. — С. 67-72. [Shishova A.S., Gorjajnov I.I., Lukashov A.A. The influence of therapy on indices of immune inflammation, abnormalities of blood stream elastans at hypertensive patients with a metabolic syndrome. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2012; 18 (10): 67-72. (In Russ.)]

6. *Akanji A.O., Smith R.J.* The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk // *Met. Synd. Rel. Disord.* — 2012. — Vol. 10, N 1. — P. 3-13.

7. *Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E.* Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis // *AJP — Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300, N 5. — P. 697-702.

8. *De la Fuente M., de Castro N.M.* Obesity as a model of premature immunosenescence // *Curr. Immunol. Rev.* — 2012. — Vol. 8, N 1. — P. 63-75.

9. *Godsland I.F., Crook D., Proudler A.J., Stevenson J.C.* Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 190-197.

10. *Horigome H., Katayama Y., Yoshinaga M. et al.* Significant associations among hemostatic parameters,

adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2012. — Vol. 18, N 2. — P. 189-194.

11. *Meas T., Deghmoun S., Chevenne D. et al.* Plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent marker of metabolic disorders in young adults born small for gestational age // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 2608-2613.

12. *Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M.* Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) // *Int. J. Mol. Medicine.* — 2006. — Vol. 18. — P. 969-974.

13. *Rudnicka A.R., Rumley A., Whincup P.H. et al.* Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort // *J. Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 9. — P. 2337-2344.

14. *Tahergorabi Z., Khazaei M.* The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity // *ARYA Atheroscler.* — 2013. — Vol. 9, N 4. — P. 247-253.

15. *Xu A., Wang Y., Xu J.Y. et al.* Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52, N 3. — P. 405-413.

УДК 615.273.53: 616.151.5: 616.12-008.313.2: 616.89-008.441.13

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ

*Дмитрий Георгиевич Новиков**, *Антон Васильевич Индутный,*
Наталья Александровна Трофимович, Надежда Ивановна Сиденко,
Гульмира Амангельдиновна Борзенко, Людмила Владимировна Горбунова

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-734

Цель. Выяснить характер влияния злоупотребления алкоголем на систему гемостаза, показатели белкового состава крови пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин.

Методы. В исследование включены 80 пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий», получавших терапию антагонистами витамина К. Исследуемая группа — 34 пациента, злоупотребляющие алкоголем (по результатам анкетирования), в группе сравнения — 46 не злоупотребляющих алкоголем пациентов. Определяли концентрацию трансферрина, гемопексина, активность ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, уровень углевод-дефицитного трансферрина в сыворотке венозной крови и проводили электрофоретический анализ её белкового состава. Оценивали показатели плазменного гемостаза и концентрацию D-димера.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что активность гамма-глутамилтрансферазы у пациентов исследуемой группы была в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,021$), но активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы статистически не различалась между группами, однако среди злоупотребляющих алкоголем с сывороточной активностью гамма-глутамилтрансферазы более 55 ЕД/л (верхняя граница референтного интервала) отмечена их большая активность. Ни у одного из пациентов не было обнаружено роста уровня углевод-дефицитного трансферрина. Абсолютная и относительная концентрации β_1 -глобулинов сыворотки крови у пациентов исследуемой группы были статистически значимо снижены, при этом концентрации гемопексина и трансферрина оставались на уровне группы сравнения. Различий показателей коагулограммы между группами не выявлено. В исследуемой группе у лиц с уровнем β_1 -глобулинов ниже медианы значения международного нормализованного отношения оказались существенно ближе к целевым, однако у этих же лиц была отмечена и более высокая концентрация D-димера, что, по-видимому, свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антикоагулянтной терапии.

Вывод. У злоупотребляющих алкоголем лиц с фибрилляцией предсердий наблюдается недостаточная эффективность антикоагулянтной терапии, о чём свидетельствует повышенный уровень D-димера при значениях международного нормализованного отношения, близких к целевым; для больных фибрилляцией предсердий, злоупотребляющих алкоголем, с повышенными значениями D-димера характерны сниженные относительно медианного уровня значения β_1 -глобулинов сыворотки крови.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, злоупотребление алкоголем, клинико-биохимические особенности, антикоагулянтная терапия, гемостаза.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF COAGULATION CONTROL IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND EXCESSIVE ALCOHOL CONSUMPTION

D.G. Novikov, A.V. Indutnyy, N.A. Trofimovich, N.I. Sidenko, G.A. Borzenok, L.V. Gorbunova
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Aim. Reveal the influence of excessive alcohol consumption on blood coagulation system, levels of blood proteins in patients with atrial fibrillation treated with warfarin.

Methods. The study included 80 patients with a diagnosis of atrial fibrillation, treated with vitamin K antagonists. The study group included 34 patients with excessive alcohol consumption (according to the questionnaire), the comparison group – 46 patients with no excessive alcohol consumption. Transferrin, hemopexin, aspartate transaminase, alanine transaminase, gamma-glutamyl transferase, carbohydrate-deficient transferrin levels were measured in venous blood serum, serum protein electrophoresis was performed. Parameters of plasma hemostasis tests and D-dimer level were also analyzed.

Results. Gamma-glutamyl transferase activity in patients of study group was 1.5 times higher compared to the comparison group ($p=0.021$). There was no statically significant differences in aspartate transaminase and alanine transaminase activity, but their levels were increased in alcohol abusers with gamma-glutamyl transferase above normal values (55 U/l). None of the patients had increased level of carbohydrate-deficient transferrin. Absolute and relative serum β_1 -globulin concentrations were significantly reduced in study group patients, while hemopexin and transferrin levels were at the same level as in the control group. No differences of coagulation parameters were between the groups. In the study group, in patients with β_1 -globulin levels below the median values, international normalized ratio was significantly closer to the target values, but the same patients had higher D-dimer levels, which apparently indicates low effect of anticoagulants.

Conclusion. The effect of anticoagulant was low in patients with excessive alcohol consumption and atrial fibrillation, as evidenced by elevated D-dimer levels at international normalized ratio close to the target values. Patients with atrial fibrillation and excessive alcohol consumption with elevated D-dimer levels had serum β_1 -globulin levels reduced compared to median values.

Keywords: atrial fibrillation, excessive alcohol consumption, clinical and biochemical features, anticoagulants, blood coagulation.

Фибрилляция предсердий — довольно распространённое нарушение сердечного ритма. Этому заболеванию подвержены 1–2% общей численности популяции, а среди пациентов с аритмиями доля больных с фибрилляцией предсердий достигает 40% [1].

Её опасными осложнениями являются тромбозы, которые в 75% случаев инициируют цереброваскулярные нарушения, а у 25% больных становятся причиной летального исхода [7].

Очевидно, что актуальная задача при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий — профилактика тромбозов, в том числе с помощью контролируемого лабораторными методами применения антикоагулянтов [1]. В основном это обеспечивается приёмом внутрь варфарина под контролем коагулограммы [7]. Эффективность данного препарата в отношении профилактики тромбозов осложнённых у больных фибрилляцией предсердий продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях [14].

Однако варфарин обладает сложной фармакокинетикой и фармакодинамикой, характеризуется отсроченными фармакологическими эффектами после коррекции дозы, имеет узкое «терапевтическое окно», балансирующее между неэффективностью в отношении предупреждения инсульта и других тромбозов осложнённых и повышенным риском геморрагических осложнений как результата ятрогенной гипокоагуляции. По этой причине адекватное клиническое использование варфарина

практически невозможно без лабораторного сопровождения в виде системного мониторинга процессов гемокоагуляции [1].

Одной из причин неустойчивого антикоагулянтного ответа на приём варфарина выступает воздействие множества факторов экзогенной природы, влияющих на систему цитохрома P450, обеспечивающую биотрансформацию препарата. В числе таких факторов могут быть соответствующие фармакологические препараты, различные интоксикации, включая алкогольную [13].

Известно, что однократное употребление большого количества алкоголя усиливает действие варфарина и повышает риск геморрагических осложнений за счёт замедления деградации кумаринов в печени. Хроническое употребление алкоголя, напротив, может снизить антикоагулянтный эффект за счёт увеличения метаболического клиренса препарата. В то же время алкоголь при длительном приёме способен усиливать противотромботическое действие антикоагулянтов непрямого действия, снижая в печени синтез факторов свёртывания [3].

Безусловный практический интерес имеет прогнозирование характера влияния различных вариантов употребления алкоголя (острая или хроническая интоксикация, абстиненция и т.п.) на эффективность терапии варфарином [13]. В этой связи задачей настоящего исследования стала клинико-биохимическая характеристика контроля гемокоагуляции у пациентов с фибрилляцией предсердий, злоупотребляющих алкоголем.

В исследовании приняли участие 80 па-

Половозрастные характеристики участников исследования

Показатель	Общая выборка	Исследуемая группа	Группа сравнения
Количество участников	80	34	46
Средний возраст, годы	60,3±11,2	60,3±11,2	65,6±9,6
Женщины	98 (57,5%)	5 (31,2%)	30 (68,2%)
Мужчины	72 (42,5%)	9 (68,8%)	14 (31,8%)
Возраст до 50 лет	7 (11,7%)	3 (18,8%)	4 (9,1%)
Возраст 51-60 лет	13 (21,7%)	3 (18,8%)	10 (22,7%)
Возраст 61-70 лет	21(35,0%)	7 (43,8%)	14 (31,8%)
Возраст старше 71 года	19 (31,7%)	3 (18,8%)	16 (36,4%)

циентов БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер» г. Омска в возрасте от 35 до 85 лет с диагнозом «фибрилляция предсердий» (I48), которые получали антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К.

Среди обследуемых лиц выявляли злоупотребляющих алкоголем (по результатам анкетирования с использованием опросника CAGE и анкеты для выявления постинтоксикационного алкогольного синдрома — ПАС). Таким образом, все обследуемые были разделены на две группы.

В исследуемую группу вошли злоупотребляющие алкоголем — 34 пациента, ответивших положительно на 2 и более вопросов (тест CAGE) и/или при наличии 15 и более признаков анкеты ПАС. Группу сравнения составили 46 пациентов, ответившие на вопросы теста CAGE отрицательно или давшие 1 положительный ответ, у которых при осмотре было выявлено менее 15 признаков анкеты ПАС (табл. 1).

Критерием исключения было наличие патологии печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза.

Для исследования использовали сыворотку и плазму венозной крови. Взятие образцов проводили с соблюдением актуальных требований к реализации преаналитического этапа лабораторного исследования анализируемых показателей.

При помощи биохимического анализатора «Konelab 20» («ThermoFisher Scientific», Финляндия) определяли концентрацию общего белка, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови (тест-системы компании «Human», Германия), концентрацию трансферрина в сыворотке крови (набор реагентов компании «Biosystems S.A.», Испания). Концентрацию гемопексина определяли с использованием тест-системы «Human Hemopexin AssayMax ELISA Kit» («AssayPro

LLC», США).

Электрофоретический анализ белкового состава сыворотки крови и определение уровня углевод-дефицитного трансферрина (CDT — от англ. Carbohydrate-Deficient Transferrin) проводили с помощью закрытой системы для капиллярного электрофореза «Minicar» («Sebia», Франция). Показатели плазменного гемостаза — международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген (по Клауссу) — определяли на автоматическом коагулометре «ACL-TOP700» при помощи оригинальных реагентов («Instrumentation Laboratory», США). Концентрацию D-димера в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «TECHNOZYM D-Dimer ELISA Kit» («Technoclone», Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Statistica 6.1. Характер распределения величин показателей отличался от нормального. Результаты представлены как min-LQ-Me-HQ-max, где min — наименьшее значение, LQ — нижний (25-й) квантиль, Me — медиана, HQ — верхний (75-й) квантиль, max — наибольшее значение. Статистическую значимость различий между значениями показателей в сравниваемых группах оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Нулевой считали гипотезу о совпадении медианных значений двух независимых выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$.

У пациентов исследуемой группы были обнаружены сдвиги лабораторных показателей, вероятно, отражающие повреждение клеточных биомембран. Так, активность ГГТ у пациентов исследуемой группы была в 1,5 раза выше, чем у пациентов группы сравнения ($p=0,021$).

Таблица 2

Показатели биохимического состава крови и протеинограммы у злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем пациентов с фибрилляцией предсердий

Показатели	Группы	n	min	LQ	Me	HQ	max	p
АЛТ, ЕД/л	Исследуемая	34	2,3	15,4	17,9	28,5	79,8	0,248
	Сравнения	46	6,7	12,5	15,2	25,6	99,6	
АСТ, ЕД/л	Исследуемая	34	15,6	19	22,6	29,4	45,7	0,862
	Сравнения	46	13,8	19,8	22,1	28,6	63	
ГГТ, ЕД/л	Исследуемая	34	21,7	31,8	47,8	91	129,9	0,021
	Сравнения	46	11,6	22,4	32,3	49,6	78,2	
Трансферрин, г/л	Исследуемая	34	1,33	1,63	1,85	2,31	2,72	0,145
	Сравнения	46	1,35	2,3	1,84	2,49	5,63	
Гемопексин, г/л	Исследуемая	34	0,22	0,36	0,57	0,98	2,1	0,725
	Сравнения	46	0,21	0,42	0,51	0,74	0,98	
Общий белок, г/л	Исследуемая	34	65,8	69,22	71,4	77,1	87	0,332
	Сравнения	46	63,2	67,2	71,3	74,6	84,8	
Альбумины, %	Исследуемая	34	39,9	52,1	58,6	61,6	63,8	0,323
	Сравнения	46	48,8	53,5	56,3	59	65	
α_1 -Глобулины, %	Исследуемая	34	3,7	4	4,3	4,5	5,8	0,191
	Сравнения	46	3,3	4,05	4,5	5	7,6	
α_2 -Глобулины, %	Исследуемая	34	7,8	9,25	10,6	11,2	14,2	0,197
	Сравнения	46	8,1	10	11,1	12	14,6	
β_1 -Глобулины, %	Исследуемая	34	4,6	5,2	5,5	6	6,9	0,0005
	Сравнения	46	5,3	5,9	6,2	6,7	8,5	
β_2 -Глобулины, %	Исследуемая	34	4,6	4,95	6,2	6,8	10,3	0,375
	Сравнения	46	3,4	5	5,6	6,4	8,8	
γ -Глобулины, %	Исследуемая	34	10,6	13,5	14,8	18,7	31,8	0,759
	Сравнения	46	9,6	14,3	15,8	18,1	21,6	

Примечание: n – число пациентов; min – наименьшее значение; LQ – нижний (25-й) квантиль; Me – медиана; HQ – верхний (75-й) квантиль; max – наибольшее значение; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

Таблица 3

Активность аминотрансфераз у злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем больных фибрилляцией предсердий по отношению к референтному значению активности гамма-глутамилтрансферазы

Группа	Показатели	Активность ГГТ	n	min	LQ	Me	HQ	max	p
Исследуемая	АЛТ, ЕД/л	ГГТ <55 ЕД/л	15	2,3	12,6	17,3	18,1	29,5	0,042
		ГГТ >55 ЕД/л	19	17	17,7	26,4	66,5	79,8	
	АСТ, ЕД/л	ГГТ <55 ЕД/л	15	15,6	18,8	21	22,5	23,4	0,008
		ГГТ >55 ЕД/л	19	16,5	27	30,5	37,8	45,7	
Сравнения	АЛТ, ЕД/л	ГГТ <55 ЕД/л	32	6,7	11,9	14,2	21,7	50,4	0,11
		ГГТ >55 ЕД/л	14	9,3	14,1	21,5	45,4	99,6	
	АСТ, ЕД/л	ГГТ <55 ЕД/л	32	14,3	19,3	22	26,9	48,1	0,12
		ГГТ >55 ЕД/л	14	13,8	20,4	29,5	42	63	

Примечание: n – число пациентов; min – наименьшее значение; LQ – нижний (25-й) квантиль; Me – медиана; HQ – верхний (75-й) квантиль; max – наибольшее значение; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

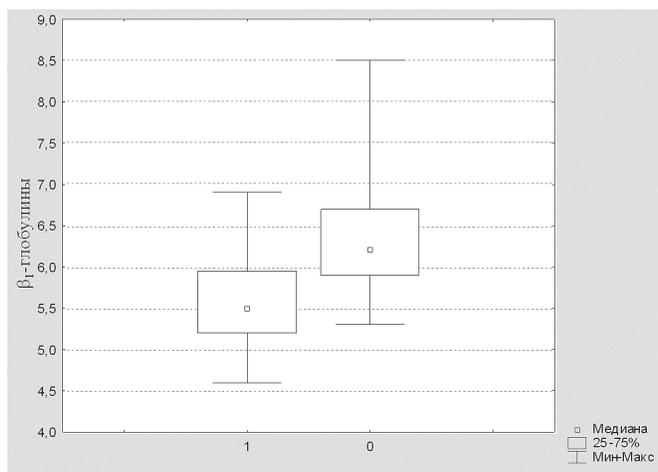


Рис. 1. Содержание β -глобулинов (%) в сыворотке крови у злоупотребляющих (1) и не злоупотребляющих (0) алкоголем пациентов с фибрилляцией предсердий

Известно, что в отношении выявления злоупотребления алкоголем АЛТ и АСТ обладают гораздо меньшей диагностической чувствительностью по сравнению с ГГТ [12]. Это подтверждают и наши данные: активность аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) у злоупотребляющих алкоголем была численно выше, однако статистическая значимость этих различий отсутствовала (табл. 2).

Не было обнаружено и различий между группами при расчёте коэффициента де Ритиса (медиана в исследуемой группе – 1,19, в группе сравнения – 1,42; $p=0,42$), увеличение которого нередко рассматривают как один из маркёров алкогольного поражения печени [4]. Вместе с тем, в качестве биомаркёров злоупотребления алкоголем АЛТ и АСТ обладают гораздо меньшей диагностической чувствительностью [12].

Существуют свидетельства того, что ГГТ можно использовать в качестве маркёра хронического употребления алкоголя, что связано с индукцией синтеза ГГТ при продолжительной биотрансформации экзогенного этанола [12]. По данным А.Е. Успенского, увеличение активности ГГТ выше верхней границы референтного интервала определяется при длительном ежедневном употреблении спиртных напитков в количестве, эквивалентном 40 г чистого этанола, у 20% мужчин и 15% женщин, а при употреблении 60 г в спиртовом эквиваленте – у 50 и 30% соответственно [5].

По данным некоторых авторов, при хронической алкогольной интоксикации повышение активности ГГТ часто наблюдается вне гиперферментемии АЛТ и АСТ [4]. Однако нами было обнаружено, что среди злоупотребляющих алкоголем с сывороточной

активностью ГГТ более 55 ЕД/л (верхняя граница референтного интервала) отмечена большая активность аминотрансфераз. Такого явления не наблюдалось в группе сравнения (табл. 3).

Интересен тот факт, что ни у одного из пациентов исследуемой и контрольной групп не было обнаружено роста уровня CDT, который авторы ряда публикаций позиционируют как наиболее специфичный маркёр злоупотребления алкоголем [4]. Лишь у одного из пациентов исследуемой группы значение CDT-теста оказалось несколько повышенным, но оно не преодолевает верхнего предела «серой зоны» и, таким образом, не является положительным в отношении диагностики злоупотребления алкоголем.

Возможно, что воздержание от употребления алкоголя перед планируемой госпитализацией и во время нахождения в стационаре, сделало CDT-тест не вполне применимым в целях выявления хронической алкоголизации в данной когорте лиц. Таким образом, наши данные не позволяют утверждать, что CDT-тест характеризуется должным уровнем ретроспективности, достаточным для полноценного выявления злоупотребляющих алкоголем лиц в условиях терапевтического стационара.

Характерно, что период полужизни ГГТ в плазме крови в 1,5–2 раза выше, чем CDT, и равен 3–5 нед [12]. Вероятно, поэтому у исследуемой группы пациентов обнаружена повышенная активность ГГТ (как было показано выше) при нормальном уровне CDT. В этой связи существенное значение имеют и данные о том, что алкоголь-индуцированное повышение активности ГГТ проявляется при более длительном периоде употребления

Показатели коагулограммы у злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем больных фибрилляцией предсердий

Показатели	Группы	n	min	LQ	Me	HQ	max	p
D-димер	Исследуемая	34	18,6	46,4	75,4	126,1	230,7	0,801
	Сравнения	46	6,21	48,1	86,02	130,6	928,8	
АЧТВ, с	Исследуемая	34	25,1	28,95	35,1	40,2	50	0,759
	Сравнения	46	23,9	28,6	32	42,5	112,7	
МНО	Исследуемая	34	0,9	1,01	1,2	2,6	6,1	0,734
	Сравнения	46	0,85	0,96	1,19	2,5	5,6	
ТВ, с	Исследуемая	34	18,5	20	21,5	24,1	204,5	0,764
	Сравнения	46	19,5	20,8	21,7	23,2	28,1	
Фибриноген по Клаусу, г/л	Исследуемая	34	2,98	3,2	3,64	4,3	4,19	0,911
	Сравнения	46	2,73	3,3	3,7	4,2	4,9	

Примечание: n – число пациентов; min – наименьшее значение; LQ – нижний (25-й) квантиль; Me – медиана; HQ – верхний (75-й) квантиль; max – наибольшее значение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ТВ – тромбиновое время.

алкоголя, чем аналогичная реакция CDT-теста [10, 12].

При оценке белкового состава сыворотки крови нами было обнаружено, что как абсолютная, так и относительная концентрация β_1 -глобулинов сыворотки крови пациентов исследуемой группы статистически значимо снижена (рис. 1, см. табл. 2), но остаётся в пределах общепринятых референтных значений. Межгрупповые различия по другим белковым фракциям (включая β_2 -глобулины) при этом отсутствовали (см. табл. 2).

Сведения о снижении содержания фракции β_1 -глобулинов в крови лиц, злоупотребляющих алкоголем, ранее были представлены в исследовании E. Grasselli и соавт. [6]. Однако, в отличие от полученных нами сведений, в данной работе было обнаружено, что у злоупотребляющих алкоголем лиц параллельно повышена относительная концентрация α_1 - и β_2 -глобулинов, что исследователи трактуют как сдвиги воспалительного генеза.

В области β_1 -глобулинов при капиллярном электрофорезе, как известно, мигрируют трансферрин и гемопексин. Проведённый нами анализ не выявил межгрупповых различий в уровне трансферрина сыворотки крови ($p=0,145$).

Ранее с помощью анализа протеома (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) было показано, что уровень гемопексина в сыворотке повышается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, после 6-недельной абстиненции [9]. С другой стороны, существует достаточно давнее клиническое наблюдение, установившее, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но не имеющих признаков алкогольного пораже-

ния печени, после алкогольного эксцесса был снижен уровень гемопексина, предположительно, вследствие обусловленного эксцессом гемолиза *in vivo* [8]. Однако к 7-му дню абстиненции значения концентрации гемопексина возвращались к референтным [8].

При анализе полученных нами данных не выявлено различий по уровню гемопексина сыворотки крови между представителями исследуемой группы и группы сравнения (см. табл. 2). Учитывая, что средняя продолжительность периода от поступления в стационар больных из исследуемой группы до взятия биоматериала составила 5 дней, а также нахождение в условиях стационара, вопрос о роли алкоголь-индуцированного гемолиза среди причин обнаруженного снижения относительного содержания β_1 -глобулинов вызывает сомнения.

Альтернативная причина меньшего содержания β_1 -глобулинов может быть заключена в качественных сдвигах со стороны трансферрина и гемопексина, приводящих к изменению характера их миграции при капиллярном электрофорезе. Возможно, начинающиеся химические модификации протеинов уменьшают оптическую плотность данной белковой фракции и/или «перемещают» трансферрин и гемопексин из зоны β_1 -глобулинов в другие области протеинограммы.

Интересно, что H. Wang и соавт. при электрофорезе с изофокусированием и иммуноблотом показали, что гемопексин – единственный из глобулинов, микрогетерогенность которого у лиц с алкогольной болезнью печени и алкогольным циррозом не связана с нарушением процессов сialiрования [15].

Показатели коагулограммы у злоупотребляющих алкоголем больных фибрилляцией предсердий по отношению к медианному значению содержания β_1 -глобулинов

Показатели	Содержание β_1 -глобулинов, %	n	min	LQ	Me	HQ	max	p
Д-димер (DDU), мкг/л	$\beta_1 < 6\%$	21	36,0	61,5	100,5	179,0	230,7	0,048
	$\beta_1 > 6\%$	13	18,6	18,6	46,44	49,8	49,8	
АЧТВ, с	$\beta_1 < 6\%$	21	25,1	29,9	36,9	40,6	50,0	0,296
	$\beta_1 > 6\%$	13	25,1	25,1	32,40	35,4	35,4	
МНО	$\beta_1 < 6\%$	21	1,0	1,12	1,5	2,7	6,1	0,004
	$\beta_1 > 6\%$	13	0,9	0,9	0,97	0,99	0,99	
Тромбиновое время, с	$\beta_1 < 6\%$	21	18,5	19,95	21,1	21,9	192,4	0,057
	$\beta_1 > 6\%$	13	24,1	24,1	165,1	204,5	204,5	
Фибриноген, г/л	$\beta_1 < 6\%$	21	2,98	3,3	4,0	4,4	5,3	0,610
	$\beta_1 > 6\%$	13	2,35	2,35	4,01	4,05	4,05	

Примечание: n – число пациентов; min – наименьшее значение; LQ – нижний (25-й) квантиль; Me – медиана; HQ – верхний (75-й) квантиль; max – наибольшее значение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ТВ – тромбиновое время.

Вероятно, показанная микрогетерогенность гемопексина обусловлена особенностями биосинтетических процессов в печени и посттрансляционных химических модификаций, связанных со злоупотреблением алкоголем, включая формирование ацетальдегид-белковых аддуктов и окислительную модификацию белков [2].

В условиях приёма антикоагулянтов, назначаемых больным фибрилляцией предсердий, злоупотребление алкоголем может вызывать разнонаправленные эффекты в отношении их фармакологической эффективности. С одной стороны, возможно снижение синтеза в печени факторов свёртывания крови под действием алкоголя, способствующее усилению противотромботического влияния антикоагулянтов непрямого действия [3, 13]. С другой стороны, злоупотребление алкоголем при фибрилляции предсердий может снизить эффективность антикоагулянтной терапии за счёт увеличения метаболического клиренса препарата [13].

По данным нашего исследования, статистически значимых различий в показателях коагулограммы исследуемой группы и группы сравнения не выявлено (табл. 4), что может быть обусловлено начальными стадиями хронической алкогольной интоксикации, не сопровождающимися значимым влиянием на синтез про- и антикоагулянтов, а также на процессы биотрансформации ксенобиотиков. Нельзя исключить и тот вариант, что последствия нарушения синтеза факторов свёртывания и усиления биотрансформации

антикоагулянтов в известной степени компенсируют друг друга.

Результаты лабораторного анализа свидетельствуют, что медианные значения МНО у обследуемых из обеих групп лежат за пределами целевых значений, и, следовательно, должная эффективность антикоагулянтной терапии (МНО от 2 до 3) у значительной части из них не была достигнута.

Для оценки возможной взаимосвязи между параметрами коагулограммы и выявленными особенностями белкового спектра крови пациенты каждой группы (исследуемой и сравнения) по уровню β_1 -глобулинов были разделены на две подгруппы: подгруппу А (лица, с уровнем β_1 -глобулинов выше медианного значения, установленного для общей выборки обследуемых) и подгруппу Б (пациенты, с уровнем β_1 -глобулинов ниже медианы). Медиана уровня β_1 -глобулинов в общей выборке обследуемых (без учёта деления на группы) составила 6% (min=4,6; LQ=5,5; Me=6,0; HQ=6,8; max=12,4).

Как следует из табл. 5, в группе сравнения отсутствуют сопряжённые с уровнем β_1 -глобулинов сдвиги значений исследуемых показателей. В исследуемой группе у пациентов с уровнем β_1 -глобулинов ниже медианы (подгруппа Б) значения МНО оказались существенно ближе к целевым, чем в подгруппе с уровнем данной фракции, превышающим медианное значение (см. табл. 5). Однако такой гипокоагуляционный эффект нестабилен: разброс значений МНО в этой подгруппе оказался достаточно значитель-

ным — от 1,0 до 6,1. Кроме того, у больных с содержанием β_1 -глобулинов менее 6% была обнаружена более высокая концентрация Д-димера (см. табл. 5), что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антикоагулянтной терапии и может быть связано с сочетанным нарушением процессов синтеза про- и антикоагулянтов.

ВЫВОДЫ

1. У злоупотребляющих алкоголем пациентов с фибрилляцией предсердий отмечена недостаточная эффективность антикоагулянтной терапии, что проявляется повышенным уровнем Д-димера и может маскироваться соответствующими целевыми значениями МНО. Данное обстоятельство подтверждает обоснованность рекомендаций о необходимости диагностики злоупотребления алкоголем в целях обеспечения дифференцированного подхода при проведении антикоагулянтной терапии и мониторинга гемостаза у больных фибрилляцией предсердий.

2. Сделанное в настоящей работе наблюдение о том, что сниженные относительно медианного уровня значения β_1 -глобулинов сыворотки крови характерны для злоупотребляющих алкоголем больных фибрилляцией предсердий с повышенными значениями Д-димера, может иметь определённое значение в аспекте разработки скрининговых лабораторных тестов для более полного выявления лиц с недостаточной эффективностью антикоагулянтной терапии.

Благодарности.

Исследование проведено на базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет Минздрава России» в рамках государственного задания Минздрава России по теме «Особенности реализации крупных кардиоваскулярных событий при злоупотреблении алкоголем: патохимические механизмы; клинико-лабораторные критерии риска, диагностики, мониторинга и прогноза развития патологии у жителей Западной Сибири» (№ гос. регистрации НИР: 115031760044).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т.В., Воробьева Ю.К., Белявская О.О., Белько Е.А. Модели организации работы с больными, получающими варфарин для профилактики тромбэмболических осложнений // Кардиология. — 2011. — Т. 51, №4. — С. 79–83. [Vavilova T.V., Vorobieva Yu.K., Belyavskaya O.O., Belko E.A. Models of organization of work with patients receiving warfarin for prevention of thromboembolic complications. *Kardiologiya*. 2011; 51 (4): 79–83. (In Russ.)]
2. Индутный А.В., Высокогорский В.Е., Быков Д.Е. Манифестация и патохимические предпосылки повреждения миокарда при сочетании хронической интоксикации алкоголем и сахарного диабета // Наркология. — 2009. — Т. 8, №2. — С. 57–61. [Indutny A.V., Bykov D.E., Vysokogorsky V.E. Manifestation and pathochemical preconditions of heart damage by combination of chronic alcohol intoxication with diabetes mellitus. *Narkologiya*. 2009; 8 (2): 57–61. (In Russ.)]
3. Огурцов П.П., Журов И.В. Неотложная алкогольная патология. — СПб.: Невский диалект, 2002. — 120 с. [Ogurtsov P.P., Zhirov I.V. *Neolozhnaya alkogol'naya patologiya*. (Urgent alcohol-related conditions.) Saint Petersburg: Nevskiy dialekt. 2002; 120 p. (In Russ.)]
4. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. и др. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя // Клин. фармакол. и терап. — 2007. — Т. 16, №1. — С. 10–15. [Tarasova O.I., Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V. Contemporary laboratory markers of alcohol intake. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007; 16 (1): 10–15. (In Russ.)]
5. Успенский А.Е. Биологические маркеры употребления алкоголя // Клин. мед. — 1986. — №6. — С. 128–135. [Uspenskiy A.E. Biological markers of alcohol consumption. *Klinicheskaya meditsina*. 1986; 6: 128–135. (In Russ.)]
6. Grasselli E., Compalati A.D., Voci A. et al. Altered oxidative stress/antioxidant status in blood of alcoholic subjects is associated with alcoholic liver disease // *Drug Alcohol Depend.* — 2014. — Vol. 143. — P. 112–119.
7. Hannon N., Ethem M.A., Heinrich J.A. et al. Antithrombotic treatment at onset of stroke with atrial fibrillation, functional outcome, and fatality: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Stroke.* — 2015. — Vol. 10, N 6. — P. 808–814. — DOI: 10.1111/ijss.12473.
8. Kristensson A.A., Wallerstedt S., Alling C. et al. Haematological findings in chronic alcoholics after heavy drinking with special reference to haemolysis // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1986. — Vol. 16, N 2. — P. 178–183.
9. Lai X., Liangpunsakul S., David W. et al. A proteomic workflow for discovery of serum carrier protein-bound biomarker candidates of alcohol abuse using LC-MS/MS // *Electrophoresis.* — 2009. — Vol. 30, N 12. — P. 2207–2214. — DOI: 10.1002/elps.200800775.
10. Maksic N., Vodnik T., Stankovic M. et al. Carbohydrate deficient transferrin — a contemporary biomarker in comparison with traditional laboratory markers of chronic alcohol abuse // *JMB.* — 2010. — Vol. 29. — P. 95–101. — DOI: 10.2478/v10011-010-0011-1.
11. Naccarelli G., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1534–1539.
12. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse — a summary // *Alcohol Res. Health.* — 2005. — Vol. 28, N 1. — P. 30–37.
13. Roth J.A., Bradley K., Thummel K.E. et al. Alcohol misuse, genetics, and major bleeding among warfarin therapy patients in a community setting // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 2015. — Vol. 24, N 6. — P. 619–627. — DOI: 10.1002/pds.3769.
14. Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R. et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs // *J. Gen. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 15, N 1. — P. 56–57.
15. Wang H.-S., Tsutsumi M., Ueshima Y. et al. Analysis of the characteristics of microheterogeneity of various serum glycoproteins in chronic alcoholics // *Japan Alcohol & Alcoholism.* — 1993. — Vol. 28. — P. 21–28.