

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Генишат Саляхутдинович Галаятудинов^{1*}, Елена Алексеевна Чудакова²

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова, г. Оренбург

Реферат

Цель. Выявление характера изменений в системе гемостаза у больных с хронической и острой ишемической болезнью сердца.

Методы. Первую группу составляли 46 больных со стабильной стенокардией II-III функционального класса, вторую — 42 пациента с острым коронарным синдромом, группу контроля — 28 здоровых лиц. У всех обследованных определяли количество тромбоцитов, количество антитромбина III, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, содержание фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, фактора Виллебранда, протеинов С и S в плазме крови.

Результаты. У больных со стабильной стенокардией II-III функционального класса исходно отмечали увеличение уровня фактора Виллебранда в плазме крови на 43%, а с острым коронарным синдромом — на 67% по сравнению с контрольными цифрами, содержание фибриногена в плазме крови превышало контрольные значения на 18,8 и 68,8% соответственно. У больных с острым коронарным синдромом исходно была увеличена концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов. При исследовании плазменного звена гемостаза у пациентов обеих групп было выявлено достоверное снижение международного нормализованного отношения и сокращение активированного частичного тромбопластинового времени, более выраженные при остром коронарном синдроме, чем в группе контроля.

Вывод. У пациентов с ишемической болезнью сердца присутствует тромбогенный сдвиг показателей гемостаза в сторону гиперкоагуляции, наиболее выраженный при остром коронарном синдроме, что свидетельствует о наличии хронического внутрисосудистого свёртывания крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, фактор Виллебранда, гемостаз, антикоагулянты.

FEATURES OF HAEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. G.S. Galyautdinov¹, E.A. Chudakova². ¹Kazan State Medical University, ²City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Orenburg. **Aim.** To identify the nature of changes in the hemostasis system in patients with chronic and acute ischemic heart disease. **Methods.** The first group was comprised of 46 patients with stable angina of the II-III functional class, the second group was comprised of 42 patients with acute coronary syndrome, the control group included 28 healthy individuals. In all of the examined individuals determined were the number of platelets, the amount of antithrombin III, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, fibrinogen content, soluble fibrin monomer-complexes, von Willebrand factor, protein C and S in blood plasma. **Results.** In patients with stable angina of the II-III functional class originally noted was an increase in the level of the von Willebrand factor in plasma by 43%, while in patients with acute coronary syndrome — by 67% compared with the control figures, the content of fibrinogen in blood plasma exceeded the control values by 18.8% and 68.8%, respectively. In patients with acute coronary syndrome the consensus fibrin monomer-complexes was initially increased. In the evaluation of plasma hemostasis in patients of both groups revealed was a significant decrease of the international normalized ratio and activated partial thromboplastin time values, which was more pronounced during acute coronary syndrome than in the control group. **Conclusion.** In patients with ischemic heart disease present was a thrombogenic shift of the hemostasis indices toward hypercoagulation, which is most evident in acute coronary syndrome, suggesting the presence of chronic intravascular blood coagulation. **Keywords:** ischemic heart disease, acute coronary syndrome, von Willebrand factor, hemostasis, anticoagulants.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — актуальная социально-медицинская проблема и ведущая причина смертности населения многих экономически развитых стран [3, 6, 9]. Этот прогрессирующий процесс включает атеросклеротическое поражение коронарного сосудистого русла и нарушения в системе гемостаза (Falk, 1985; M. Davies, 1995). Хроническая коронарная недостаточность имеет периоды обострения — так называемые эпизоды нестабильности [8]. В зависимости от выраженности процесса внутрисосудистого тромбообразования и реактивности сердечно-сосудистой

системы клинически регистрируют такие нозологические единицы, как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда. С учётом патогенетической основы дифференцируют острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST (окклюзия просвета венечной артерии сердца) и без его подъёма (сохранение антеградного кровотока). Ключевые события в патогенезе острого коронарного синдрома представлены атеросклеротическим поражением венечных (коронарных) артерий, вазоконстрикцией и внутрикоронарным тромбозом [1, 11], включающим активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, плазменных прокоагулянтов, системы фибринолиза и

физиологических антикоагулянтов. В этом отношении острый коронарный синдром можно рассматривать как часть динамического спектра тромботических осложнений патологии венечных артерий, требующую специфической коррекции параметров системы гемостаза антитромботическими препаратами [1, 3, 4, 9].

Противосвёртывающие механизмы играют ведущую роль в поддержании жидкого состояния крови и ограничении процессов тромбообразования [1, 5]. Важнейшими физиологическими антикоагулянтами, блокирующими основные пути тромбообразования, служат антитромбин III (АТ III), протеины С и S [14]. Однако значение физиологических антикоагулянтов крови в развитии острого коронарного синдрома и их взаимосвязь с факторами, вызывающими тромбообразование, остаются недостаточно изученными. Динамический контроль состояния системы гемостаза [1, 10] необходим для оценки эффективности антитромботической терапии при лечении заболеваний, в патогенезе которых присутствуют факторы тромбогенного риска (атеросклероз, гиперлипидемия, гиперфибриногенемия и др.).

Цель настоящего исследования — выявление характера изменений в системе гемостаза у больных ИБС при хроническом течении и в периоде обострения на фоне комплексной терапии с применением антикоагулянтов.

Были обследованы 86 человек (средний возраст 52 ± 4 года). Первую группу составляли 46 больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, вторую — 42 пациента с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия без подъёма сегмента *ST* и острый инфаркт миокарда без зубца *Q*). В контрольную группу входили 28 здоровых лиц (средний возраст 51 ± 3 года). Из исследования были исключены люди, имевшие убедительные данные за инфаркт миокарда с зубцом *Q* или тяжёлый сопутствующий фон (злокачественные новообразования, сахарный диабет, серьёзные сопутствующие заболевания в фазе обострения, выраженная органная недостаточность).

У всех обследованных определяли содержание тромбоцитов, АТ III, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), содержание фибриногена, растворимых фибрин-мономерных

комплексов (РФМК) коагулометрически с помощью реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Количество фактора Виллебранда, протеинов С и S исследовали с помощью иммуноферментного метода с использованием реактивов фирмы «Roche» (Германия) на аппарате «Multiscan-MS-Multisoft». Для выявления повреждения миокарда всем больным с острым коронарным синдромом при поступлении проводили тропониновый тест с использованием тропониновых тест-полосок (F. Hoffmann-La Roche, Швейцария).

Больные с острым коронарным синдромом, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, в течение 8 дней в качестве антитромбиновой терапии получали нефракционированный гепарин натрия и ацетилсалициловую кислоту. Определение АЧТВ проводили методом контроля терапии нефракционированным гепарином натрия. Базовую терапию в первой и второй группах осуществляли β -адреноблокаторами, нитратами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. В первой группе параметры гемостаза выявляли однократно, во второй — до и после гепаринотерапии.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением программы «Statistika 6.0» в редакции электронных таблиц Excel. Для сравнения дискретных величин использовали непараметрические критерии: для несвязанных выборок — парный критерий Манна-Уитни, для связанных — критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали меньше 0,05.

В настоящем исследовании изучали тромбоцитарно-сосудистое, коагуляционное, антикоагуляционное и фибринолитическое звенья гемостаза. Общий анализ крови у больных двух групп и в контроле значимых различий в количестве тромбоцитов не показал ($p > 0,05$). Средние их значения во всех группах составляли $237 \pm 12,4 \times 10^9/\text{л}$.

При исследовании звена плазменного гемостаза (табл. 1) у больных второй группы было отмечено достоверное снижение МНО. У пациентов с острым коронарным синдромом степень снижения этого показателя была меньше, чем в первой группе, на 25,7% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о высоком риске тромбозов при обострении ИБС.

Таблица 1

Характеристика системы гемостаза у пациентов с ИБС (М±m)

Показатели системы гемостаза	Обследованные группы		
	Контроль, n=28	Группа 1, n=46	Группа 2, n=42
АЧТВ, с	32,7±3,11	30,4±0,18*	30,3±0,22*
МНО	1,1±0,09	1,09±0,11	0,81±0,03*/**
Фибриноген, г/л	3,2±0,7	3,8±0,4*	5,4±2,21*/**
Фактор Виллебранда, %	101,7±6,91	143,6±2,12*	167,1±4,92*/**
АТ III, %	99,5±2,24	92,2±4,68*	111,3±5,61*/**
Протеин С, %	116,2±7,32	105,1±2,25*	151,3±3,72*/**
Протеин S, %	94,2±11,24	90,9±4,32*	121,2±4,23*/**
РФМК, мкг/100 мл	3,6±0,32	4,5±0,67*	6,02±0,73*/**

Примечание. *р <0,05 — по сравнению с показателями в группе контроля; **р <0,05 — по сравнению с показателями в первой группе.

Содержание фибриногена в плазме крови у обследованных из первой и второй групп превышало контрольные значения на 18,8 и 68,8%. При сравнении количества фибриногена до лечения в первой и второй группах (см. табл. 1) было выявлено статистически значимое увеличение этого показателя у больных с острым коронарным синдромом на 42,1% (р <0,05). У 12 пациентов с тропонин-положительным тестом содержание фибриногена при поступлении составляло 5,8±1,75 г/л, что указывало на исходную гиперфибриногеномию и повышенное фибринообразование [2].

У больных стабильной стенокардией концентрация фактора Виллебранда в плазме крови превышала контрольные значения, в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом концентрация была на 64,3% выше, чем в контроле, и на 23,1% больше, чем в первой группе (р <0,05). Увеличение содержания фактора Виллебранда у больных ИБС свидетельствовало о повреждении эндотелия сосудов, более выраженном при остром коронарном синдроме [7]. При ретроспективном анализе полученных данных установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q перед началом гепаринотерапии уровень фактора Виллебранда имел максимальные значения: 174,3±3,21% (р <0,05).

Концентрация РФМК в плазме крови у пациентов первой и второй групп превышала данные контроля соответственно на 25,1 и 67,2% (р <0,05). Сравнительный анализ полученных результатов показал, что у больных с острым коронарным синдромом содержание РФМК было значительно выше

(на 33,8%; р <0,05), чем у пациентов со стабильной стенокардией, и это не противоречило данным литературы [10], дополнительно подтверждая факт тромбинемии при обострении ИБС.

При анализе содержания физиологических антикоагулянтов (АТ III, протеинов С и S) в первой и контрольной группах было установлено достоверное его снижение у больных ИБС. При сравнении этих показателей с контролем степени их снижения составляли соответственно 7,4, 9,6 и 3,5%, что свидетельствовало о повышенном потреблении физиологических антикоагулянтов при хроническом течении ИБС, указывая на возможность хронического внутрисосудистого свёртывания крови [10, 13].

При сравнении средних значений АТ III, протеинов С и S, полученных во второй группе, с таковыми в первой и контрольной выявлено достоверное их увеличение (см. табл. 1). Так, количество АТ III в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом до начала гепаринотерапии превышало значения АТ III у пациентов со стабильной стенокардией и здоровых лиц. Анализ содержания протеина С в плазме крови во второй группе обнаружил его рост. Концентрация протеина S в плазме крови была выше таковой в первой и контрольной группах, то есть происходил компенсаторный рост этих показателей в периоде обострения ИБС в ответ на запуск механизмов гиперкоагуляции [9].

При корреляционном анализе у больных с острым коронарным синдромом была обнаружена взаимосвязь между показателями коагуляционного и антикоагуляционного

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом до и после гепаринотерапии (M±m, n=42)

Показатели системы гемостаза	До лечения	После лечения
АЧТВ, с	30,3±0,22	41,8±3,81*
МНО	0,81±0,03	1,5±0,04*
Фибриноген, г/л	5,4±2,21	2,9±0,71*
Фактор Виллебранда, %	167,1±4,92	141,3±4,52*
АТ III, %	111,3±5,61	97,4±3,79*
Протеин С, %	151,3±3,72	108,2±3,9*
Протеин S, %	121,2±4,23	96,7±4,11*
РФМК, мкг/100мл	6,02±0,73	4,48±0,08*

Примечание. *р <0,05 по сравнению с показателями до лечения.

звеньев гемостаза. В первой группе отмечена достоверная отрицательная корреляция между увеличением АЧТВ и снижением показателей АТ III ($r=-0,42$; $p=0,01$), во второй группе получена прямая взаимосвязь между этими изменениями ($r=0,47$; $p=0,01$). В ходе исследования выявлено снижение АЧТВ до $30,3\pm0,22$ с и повышение количества АТ III до $111,3\pm5,61\%$. Значения фактора Виллебранда в первой группе коррелировали с уровнем АТ III ($r=0,64$; $p=0,01$), протеина С ($r=0,71$; $p=0,01$) и протеина S ($r=-0,82$; $p=0,01$). Во второй группе при сравнении концентрации фактора Виллебранда с содержанием физиологических антикоагулянтов в плазме крови получена отрицательная корреляция с АТ III ($r=-0,49$; $p=0,01$), протеином С ($r=-0,54$; $p=0,01$) и протеином S ($r=-0,44$; $p=0,01$).

Анализируя изменения исследуемых показателей во второй группе до и после гепаринотерапии (табл. 2), мы выявили увеличение АЧТВ и МНО. После гепаринотерапии достоверно снизилось содержание фибриногена, фактора Виллебранда и РФМК. После гепаринотерапии произошло также снижение количества АТ III, протеина С и протеина S, что свидетельствовало о повышенном потреблении физиологических антикоагулянтов во время гепаринотерапии [3].

В начале исследования у 12 поступивших больных с острым коронарным синдромом тропониновый тест был положительным. Ретроспективный анализ выявил значительное исходное повышение концентрации фибриногена в плазме крови и фактора Виллебранда по сравнению с таковы-

ми у остальных пациентов (соответственно $5,8\pm1,17$ г/л и $174,3\pm3,21\%$), а после гепаринотерапии степень снижения этих показателей была гораздо меньшей, чем у больных с нестабильной стенокардией (соответственно $3,2\pm1,89$ г/л и $150,7\pm3,52\%$; $p<0,05$). После антикоагулянтной терапии у тропонин-положительных пациентов уровень потребления физиологических антикоагулянтов (снижение количества АТ III, протеинов С и S) был выше, чем у других обследованных этой группы ($p<0,05$). Содержание физиологических антикоагулянтов в плазме крови составляло у них соответственно $90,7\pm3,09$, $104,1\pm2,82$ и $89,8\pm3,14\%$.

Таким образом, при остром инфаркте миокарда без зубца Q развивались более выраженные нарушения системы гемостаза. У больных ИБС присутствовал тромбогенный сдвиг показателей системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, наиболее выраженный у пациентов с острым коронарным синдромом, что подтверждается данными литературы о наличии у больных ИБС хронического внутрисосудистого свёртывания крови [12, 13, 15], приобретающего при остром коронарном синдроме признаки острого течения [6, 9].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС изменения в системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза характеризуются значительным увеличением в плазме крови концентрации фактора Виллебранда, РФМК, фибриногена, наиболее выраженным при остром коронарном синдроме, что может служить неинвазивным индикатором, отражающим степень прогрессирования ИБС.

2. У больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q количество фактора Виллебранда, РФМК и фибриногена в плазме крови исходно было значительно выше, чем у остальных пациентов, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях со стороны системы гемостаза.

3. У больных ИБС в функционировании систем антикоагуляции и фибринолиза отмечены стабильно низкие концентрации АТ III, протеинов С и S, что в сочетании с повышенными показателями свёртывающей системы крови позволяет констатировать наличие гиперкоагуляции в сосудистом русле. При остром коронарном синдроме отмечен компенсаторный рост уровня физиологических антикоагулянтов

в ответ на увеличение концентрации параметров коагуляционного звена гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда М.В., Лопухина М.В., Фомина В.М., Лопухин В.О. Особенности лабораторного контроля за терапией варфарином у больных с ОКС // Тер. арх. — 2005. — №10. — С. 68–71.
2. Барбараш О.Л., Карташян Э.С., Капиталан В.В. и др. Распространённость и клико-прогностическая значимость «непоражённых» коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом // Тер. арх. — 2011. — №1. — С. 47–53.
3. Грацианский Н.А. К публикации обновлённого руководства Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъёма сегмента ST // Кардиология. — 2007. — №9. — С. 24–33.
4. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Кардиология. — 2010. — №6. — С. 4–21.
5. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы её медикаментозной коррекции // Кардиология. — 2010. — №5. — С. 54–60.
6. Комаров А.Л., Сироткина О.В., Деев А.Д. и др. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2009. — №11. — С. 4–10.
7. Мазаев А.А., Наймушин Я.А., Хаспекова С.Г. и др. Фактор Виллебранда и растворимый Рселектин у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эпифибатидом // Кардиология. — 2007. — №6. — С. 4–9.

8. Панченко Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трёхлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. — 2009. — №10. — С. 9–15.
9. Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST // Кардиология. — 2008. — №4. — С. 77–95.
10. Рагино Ю.И., Баум В.А., Полонская Я.В. и др. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда // Кардиология. — 2009. — №9. — С. 7–8.
11. Явлов И.С. Антитромботическая терапия после обострения коронарной болезни сердца у больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов // Сердце. — 2010. — №2. — С. 47–53.
12. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Transfus. Med. Rev. — 2007. — Vol. 21. — P. 101–117.
13. Choi B.G., Vilahur G., Ibanez B. et al. Measures of thrombosis and fibrinolysis // Clin. Lab. Med. — 2006. — Vol. 26. — P. 655–678.
14. Fuchigami S., Kaikita K., Soejima K. et al. Changes in plasma von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) levels in patients with unstable angina // Thromb. Res. — 2008. — Vol. 122. — P. 618–623.
15. Kaczmarzyk-Radka A., Lenartowska L., Lewczuk J. Dysfunction of coagulation processes in patients after acute coronary syndrome — therapeutic implications // Pol. Merkur. Lekarski. — 2010. — Vol. 28. — P. 293–296.

УДК 616.155.194.125: [612.461.275+612.392.45]

T2

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОГО КОМПЛЕКСА В РАЗВИТИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МАЛОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ

Дарико Альдиберовна Байтаева^{1*}, Станислав Семёнович Бессмельцев²

¹Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова, г. Баку,

²НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург

Реферат

Цель. Определить значение основных показателей метаболизма порфиринов и маркёров обмена железа в развитии анемического синдрома при малой форме β -талассемии.

Методы. Обследованы 58 больных малой формой β -талассемии с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и 150 пациентов с малой формой β -талассемии без сопутствующей ферментопатии. Для верификации диагноза β -талассемии использовали электрофорез гемоглобина. Исследовали основные показатели порфиринового обмена в эритроцитах и моче в сопоставлении с запасами железа в сыворотке крови, костном мозге и печени.

Результаты. Показано, что определение растворимых трансферриновых рецепторов и цинкпротопорфирина — альтернатива исследованию сывороточного железа. При малой форме β -талассемии изменения в обмене железа — не единственная причина гипохромной микроцитарной анемии. Большая роль принадлежит изменениям концентрации свободных форм порфиринов в эритроцитах. С их помощью выделены дифференциально-диагностические признаки, отличающие малую форму от других форм β -талассемии и железodefицитного состояния. При малой форме β -талассемии независимо от сопутствующей ферментопатии присутствует нестабильность основных показателей метаболизма железонпорфиринового комплекса.

Вывод. Для определения степени тяжести анемии диагностическую ценность представляет расширенное исследование показателей обмена железа в сочетании с определением предшественников порфиринового обмена и свободных эритроцитарных порфиринов.