

Жукова С.В., Токарева Е.В., Фролова И.В., Прокаева П.А., Фурман О.Л.

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С
ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ
ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЗГА.**

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», 440026
г. Пенза, Россия

Zhukova S.V., Tokareva E.V., Frolova I.V., Prokaeva P.A., Furman O.L.

VALORIBUS THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTIBUS ACUTI
MYOCARDIAL INFARCTUS CEREBRI ISCHEMIA MULTIPLEX EST PER.

GBUZ «Penza regional clinical Hospital them N. N. Burdenko», Penza, Russia

Жукова Светлана Валерьевна (Zhukova Svetlana Valer'evna), svetik123.8887@mail.ru

Токарева Елена Владимировна (Tokareva Elena Vladimirovna),
tokareva.elena@mail.ru;

Фролова Ирина Владимировна (Frolova Irina Vladimirovna), burdenko@e-pen.ru.

Прокаева Павлина Алексеевна (Prokaeva Pavlina Alekseevna), burdenko@e-pen.ru.

Фурман Оксана Леонидовна (Furman Oksana Leonidovna), furmanoxana@yandex.ru.

С.В. Жукова, Е.В. Токарева, И.В. Фролова, П.А. Прокаева, О.Л. Фурман

В ходе исследования были оценены основные показатели центральной гемодинамики, системы гемостаза, изменения реологических показателей крови и плазмы у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненного острым ишемическим повреждением мозга в сравнении с пациентами страдающих изолированной церебральной ишемией и острым инфарктом миокарда.

К л ю ч е в ы е с л о в а: *острый инфаркт миокарда (ОИМ); ишемический инсульт; гемостаз; гиперкоагуляция; фибринолиз; тромбоциты; антитромбин 3; Д-Димер; растворимые фибрин–мономерные комплексы (РФМК); тромбиновое время;*

международное нормализованное отношение (МНО); низкомолекулярные гепарины.

Studium perpensum pelagus indicadores centralis aliorum aparato, hemostasis system, mutatis, spermatophyta sanguinem parametri et plasma in patientibus acuti myocardial infarctus cerebri complicated with acute ischemic compared with isolated aegros passus a cerebri ischemia et acrior myocardial infarctus.

K e y w o r d s: acute myocardial infarctus (AMI); ischemic plaga; hemostasis; hypercoagulation; fibrinolysis; platelets; Antitrombina III; D-dimer; fibrin solutum - monomer te complexa (RFMK); thrombin tempus; international normalized proportionem (MNO); humilis hypothetica pondus heparins.

Артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушения в системе гемостаза с повышением прокоагулянтной активности и реологические нарушения крови, сопровождающиеся увеличением её вязкости, способствуют тромботическим сосудистым осложнениям, что влечёт за собой повышенный риск развития, как инфаркта миокарда, так и ишемического инсульта. У пациентов с манифестацией инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта, сохраняющиеся гемодинамические нарушения, гиперкоагуляция, повышенная агрегация эритроцитов и тромбоцитов, вязкость крови, будут усугублять течение острого периода ишемического осложнения, повышая риск повторных тромботических событий и ограничивая реабилитационный потенциал пациента [2,3,5]. Активация свертывающей и фибринолитической системы в подавляющем большинстве случаев возникает сопряжено, в связи с чем, в плазме крови одновременно возрастает как количество продуктов протеолиза факторов свертывания крови, так и фибринолиза [10]. Основным механизмом свертывания крови является образование тромбина, который превращает растворимый фибриноген

первоначально в фибрин-мономер, в последствие полимеризующиеся в нерастворимый фибрин, как конечный продукт гемокоагуляции. Волокна фибрина образуют основной каркас сгустка крови [10]. В ответ на активацию свертывающей системы, активируется фибринолитическая система гемостаза, вызывающая гидролиз фибрина с образованием продуктов его деградации (ПДФ). При гиперкоагуляции, часть фибрин-мономеров не успевают полимеризоваться и соединяются с фибриногеном, образуя новые комплексы, что приводит к усилению фибринолиза и появлению промежуточных продуктов распада, которые соединяясь между собой, образуют продукты паракоагуляции. Они получили название растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и являются маркером внутрисосудистого свертывания крови и тромбонемии. В процессе фибринолиза под действием пламина идет расщепление нерастворимого фибрина на молекулы Д-димера, которые также являются конечными продуктами протеолиза кровяного сгустка. Их концентрация пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина[4,9]. Нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена также усугубляют дисбаланс системы гемостаза. Состояние сосудистой стенки, количество и качество тромбоцитов, особенно агрегационно-адгезивной функции, влияют на формирование патогенетических механизмов повреждения мышечной ткани сердца. Выявление состояния различных звеньев системы гемостаза имеет исключительно важное значение для распознавания тромботических и тромбофилических осложнений при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [2,10]. Изучение и коррекция нарушений в системной гемодинамике, системе гемостаза и реологии крови у пациентов с ОИМ, осложненным ишемическим повреждением мозга будет способствовать снижению

риска повторных ишемических осложнений, а так же ускорит наступление реабилитационного этапа в терапии [5,9].

Целью исследования было изучение динамики показателей системы гемостаза у больных с ОИМ, осложненным ишемическим повреждением мозга; при использовании в терапии низкомолекулярного гепарина.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила цитратная плазма, бедная тромбоцитами для всех показателей гемостаза. Методы исследования – оптический и турбодиметрический. Исследования проводились на автоматическом коагулологическом анализаторе SYSMEX 2000i.

Результаты исследования. Изучили показатели гемостазиограмм у 116 пациентов кардиологического и неврологического отделения, в возрасте от 47 до 83 лет, из них с ОИМ и ишемическим повреждением мозга (ИПМ)-41 больных (группа ОИМ+ИПМ), 40 пациентов с изолированным ишемическим инсультом (группа ИПМ) и 35 лиц с острым инфарктом миокарда (группа ОИМ). Контрольную группу составили 19 пациентов со стабильной стенокардией. Определение показателей проводилось в первый день поступления в стационар, на 3 и 8-е сутки лечения. Динамика показателей гемостаза у пациентов исследуемых групп представлена в таблице № 1.

Таблица 1.

Показатель		Группа ОИМ+ИПМ (n=41)	Группа ИПМ (n=40)	Группа ОИМ (n=35)
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$) 180 – ($320 \cdot 10^9/\text{л}$)	1 сутки	283,00 (238,00 - 313,00)	173,50 (144,50 - 202,00)	238,00 (210,00 - 287,00)
	3 сутки	274,00 (219,00 - 319,00)	212,50 (187,50 - 240,00)	277,00 (231,00 - 287,00)
	8 сутки	266,00 (198,00 – 303,00)	200,00 (165,0 – 220,00)	273,00 (221,00 – 301,00)
МНО	1 сутки	0,97 (0,88 - 1,10)	1,04 (0,95 - 1,15)	1,07 (0,97 - 1,21)

(Ед.) (0,85 – 1,15 ЕД)	3 сутки	1,11 (1,03 - 1,14)	1,19 (1,10 - 1,29)	1,03 (0,93 - 1,11)
	8 сутки	1,1 (1,01 – 1,12)	1,18 (1,09 – 1,27)	1,02 (0,87 – 1,09)
Фибриноген (г/л) (2 – 4 г/л)	1 сутки	3,6 (3,0 - 4,1)	2,9 (2,3 – 3,6)	2,7 (2,1 - 3,6)
	3 сутки	4,4 (4,0 - 5,0)	3,9 (3,59 - 4,5)	3,0 (2,3 - 3,6)
	8 сутки	4,6 (4,1 – 5,02)	4,2 (4,0 – 4,5)	3,2 (2,2 – 3,8)
Тромбиновое время (сек.) (14 – 23 сек.)	1 сутки	15,30 (14,40 - 16,20)	15,35 (14,40 - 16,30)	17,10 (15,80 - 24,10)
	3 сутки	16,40 (14,90 - 20,08)	16,60 (15,45 - 17,90)	14,20 (12,50 - 17,10)
	8 сутки	17,00 (14,80 – 20,10)	17,50 (15,30 – 19,8)	14,50 (12,00– 19,00)
Антитромбин III (%) (75-125%)	1 сутки	96,00 (87,00 - 109,00)	97,50 (81,50 - 104,00)	98,00 (83,50 - 102,50)
	3 сутки	93,00 (89,00 - 102,00)	97,00 (86,50 - 109,00)	97,50 (88,5 - 100,00)
	8 сутки	95,00 (90,00 – 105,00)	94,00 (84,00 – 108,00)	98,00 (84,00 – 102,00)
D – димер (<0,5 мкг/мл)	1 сутки	3,10 (1,80 – 3,40)	2,80 (1,60 – 3,10)	2,40 (1,2 – 2,60)
	3 сутки	3,00 (1,60 – 3,30)	2,60 (1,40 – 3,00)	2,20 (1,10 – 2,20)
	8 сутки	1,50 (0,40 -2,20)	1,30 (0,30 -2,50)	1,00 (0,20 – 1,20)
РФМК (4±0,2мг/%)	1 сутки	26,00 (17,00 – 36,00)	24,00 (14,00 – 34,00)	22,00 (12,00 – 29,00)
	3 сутки	20,00 (10,00 – 28,00)	19,00 (9,00 – 26,00)	18,00 (6,00 – 26,00)
	8 сутки	9,00 (4,00 – 15,00)	8,00 (3,00 – 14,00)	7,00 (2,00 – 11,00)

Определение уровня одного из параметров первичного гемостаза – тромбоцитов, выявило повышенное их количество во время госпитализации у пациентов основной группы в сравнении с данными полученными у представителей остальных исследуемых групп. К концу периода наблюдения у пациентов основной группы количество тромбоцитов достоверно различалось только при сопоставлении результатов с показателем в группе ИПМ. В то же время уровень тромбоцитов не превышал референтные лабораторные показатели ($180 - 320 \cdot 10^9/\text{л}$), как в начале наблюдения, так и в конце. Активность протромбина у

пациентов изучалась посредством определения международного нормализованного отношения (МНО) в группах. Так изначально индекс имел достоверно более низкий показатель в основной группе пациентов и составил 0,77. Исследованный в динамике показатель МНО у пациентов основной группы поднялся до 1,1, но все равно он не вышел за рамки референтного значения клинической лаборатории гемостаза (0,85 – 1,15). Содержание одного из основных острофазовых показателей воспаления и фактора кардиоваскулярного риска – фибриногена, в момент первичного забора крови оказалось выше у пациентов основной группы по сравнению с данными полученными у других групп и составил 3,6 г/л. Как показал статистический анализ в динамике, концентрация фибриногена в крови пациентов основной группы оказалась самой высокой к концу периода наблюдения (4,6 г/л), превышая показатели пациентов включенных в группу ИПМ (4,2 г/л) и ОИМ (3,2 г/л). Время образования фибринового сгустка – тромбиновое время (ТВ) оказалось уменьшенным у пациентов основной группы, только в сравнении с показателями в группе ОИМ в момент поступления в стационар и составило - 15,3 сек. Последующее определение ТВ повысилось до 17,0 сек., но сохранились в пределах референтных значений (14 – 23 сек.). Определение содержания антикоагулянтного фактора – антитромбина III в плазме крови не выявило достоверной разницы между показателями пациентов исследуемых групп в день поступления пациента, на 3-и и на 8 сутки нахождения в стационаре и не выходил за рамки референтных данных лаборатории гемостаза у пациентов всех групп (75-125%). Определение уровня одного из параметров фибринолитической системы D – димера выявило его увеличение у всех трех групп пациентов. Так, у пациентов первой группы ОИМ+ИПМ D – димер в день поступления составил 3,1 мкг/мл., у пациентов группы ИПМ 2,80 мкг/мл., у пациентов группы ОИМ 2,4 мкг/мл., что значительно

привысило референтные значения ($<0,5$ мкг/мл). Статистический анализ на 3 и 8 сутки показал снижение уровня D – димера у всех трех групп пациентов, но до уровня референтных значений так и не опустился. РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы) фактически у всех больных при поступлении были увеличены в разной степени концентрации, так у пациентов основной группы содержание РФМК в день поступления составило 26,00 мг/%, у группы пациентов ИПМ составило 24,00мг/%, у группы пациентов ОИМ 22,00 мг/%; при уровне референтных значений $4\pm0,2$ мг/%. В последующих измерениях концентрация РФМК на 3 и на 8 сутки снизилась, но оставалась выше референтных значений. У больных всех трех групп ОИМ+ИПМ (n=41), ИПМ (n=40), ОИМ (n=35) оценивалось влияние использования низкомолекулярного гепарина на коагулологические показатели плазмы. Для этого всем пациентам был назначен низкомолекулярный гепарин. Выявилось, что показатели свертывающей системы быстрее нормализовались у лиц более молодого возраста. Мы не увидели существенной разницы коагулологических показателей независимо от пола. Дальнейшие тесты продемонстрировали стабилизацию коагулологических параметров всех пациентов трех групп независимо от пола и возраста.

Выводы. Относительное увеличение числа тромбоцитов у пациентов основной группы ($283\cdot10^9$ /л) можно считать проявлением гиперкоагуляционного дисбаланса системы гемостаза, послужившего неблагоприятным фоном в момент манифестации сочетанного кардиocereбрального повреждения. Сниженный показатель МНО у пациентов всех трех групп (ОИМ+ИПМ (0,77 ЕД); ИПМ (0,84 ЕД); ОИМ (0,85 ЕД)) можно расценить как причину хронически существующей склонности системы гемостаза к тромбообразованию у пациентов с сочетанным кардиocereбральным повреждением. Увеличение концентрации фибриногена в

процессе стационарного лечения у пациентов основной группы (4,6 г/л), является закономерным следствием в условиях ишемических повреждений в системе коронарных и мозговых артерий, что повышает сердечнососудистые риски у данной категории больных и неблагоприятно влияет на процессы реконвалесценции. Выявленное увеличение в плазме крови D-димера и РФМК свидетельствует об активации в плазме системы фибринолиза. Повышение показателя D-димера у всех трех групп пациентов (ОИМ+ИПМ (3,10 мкг/мл); ИПМ (2,80 мкг/мл); ОИМ 2,40 мкг/мл) и показателей РФМК (ОИМ+ИПМ (26,00мг/%)); ИПМ (24,00 мг/%)); ОИМ 22,00 мг/%)) увеличивает риск развития инсультов и инфарктов. Использование низкомолекулярного гепарина в программе терапии пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга позволило улучшить коагулологическую кривую течения крови. Фоновое относительное увеличение числа тромбоцитов, количества фибриногена у пациентов с осложненным течением ОИМ, повышает вероятность возникновения тромбогенных сердечно-сосудистых событий в период стационарного лечения[7,10]. Данные множества исследований доказали, что ишемический инсульт сам по себе повышает риск острых коронарных событий. В связи с вышеизложенными результатами исследования и литературными данными, необходимо включать в терапию низкомолекулярного гепарина в качестве обязательного компонента лечения у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома / С.В. Орлов [и др.] // Клиническая медицина.–2007.– №1.–С. 40–44.

2. Грицюк, Ф.И., Практическая гемостазиология / А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк. – Киев: Здоровья, 1994.–257 с.
3. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов / Е.В. Ройтман [и др.] // Тромбоз. Гемостаз и Реология.–2006.–№ 4.–С. 25–31.
4. Кардиология: пер. с англ. / под ред. Б. Гриффин [и др.].–М. : Практика, 2008.–1248 с.
5. Козиолова Н.А., Особенности течения артериальной гипертензии в остром периоде ишемического инсульта и оценка ее коррекции эпросартаном / Н.А. Козиолова В.А., Парфенов, С.В. Селезнева // Обзоры клинической кардиологии. – 2007.–№ 9.–С.5–9.
6. Соглашение специалистов по клинической гемореологии из стран СНГ об использовании унифицированных методов, оборудования, терминов, понятий, единиц измерения и записи результатов гемореологического обследования пациентов // Тромбоз. Гемостаз и реология.–2003.–№ 3.–С. 6–12.
7. Суслина З.А., Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка. антитромботическая терапия/З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова.–М. :Мед. книга, 2005.–248 с.
8. Antagonistic effects of ultra-low-molecular-weight heparin against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats / Zhi-guo Zhang [et al.] // Pharm. Res.–2007. – Vol. 56, № 4.–P. 350–355. Denardo, S.J.
9. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward [et al.] // Br. J. Haematol.–1999.–Vol. 104, № 2.–P. 246–257.

10. Blood pressure targets after high-risk myocardial infarction. Is it time to update the guidelines? / S.J. Denardo, R.D. Anderson, C.J. Pepine//Hypertension.–2008.–Vol. 51, № 1.–P. 26–27.

R E F E R E N C E S

1. Gemoreologiya i gemostaz u bol'nykh s ishemicheskimi insultami na fone metabolicheskogo sindroma / S.V. Orlov [i dr.] // Klinicheskaya meditsina. – 2007. – № 1. – S. 40–44. (in Russian)
2. Gritsyuk, F.I., Prakticheskaya gemostaziologiya / A.I. Gritsyuk, E.N. Amosova, I.A. Gritsyuk. – Kiev: Zdorov'ya, 1994. – 257 s. (in Russian)
3. Izmenenie reologicheskikh svoystv krovi i osmoticheskoy rezistentnosti eritrotsitov pri aktivatsii svobodnoradikal'nykh protsessov / E.V. Roytman [i dr.] // Tromboz. Gemostaz i Reologiya. – 2006. – № 4. – S. 25–31. (in Russian)
4. Kardiologiya: per. s angl./pod red. B. Griffin [i dr.]. – M. : Praktika, 2008. – 1248 s. (in Russian)
5. Koziolova N.A., Osobennosti techeniya arterial'noy gipertenzii v ostrom periode ishemicheskogo insulta i otsenka ee korrektsii eprosartanom/N.A. Koziolova, V.A. Parfenov, S.V. Selezneva // Obzory klinicheskoy kardiologii. – 2007. – № 9. – С. 5–9. (in Russian)
6. Soglasenie spetsialistov po klinicheskoy gemoreologii iz stran SNG ob ispol'zovanii unifitsirovannykh metodov, oborudovaniya, terminov, ponyatiy, edinit izmereniya i zapisi rezul'tatov gemoreologicheskogo obsledovaniya patsientov // Tromboz. Gemostaz i reologiya. – 2003. – № 3. – S. 6–12. (in Russian)
7. Suslina Z.A., Ishemicheskii insult: krov', sosudistaya stenka. antitromboticheskaya terapiya/Z.A. Suslina, M.M. Tanashyan, V.G. Ionova. – M. : Med. kniga, 2005. – 248 s. (in Russian)

8. Antagonistic effects of ultra-low-molecular-weight heparin against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats/Zhi-guo Zhang [et al.]//Pharm. Res.–2007.–Vol. 56, № 4.–P. 350–355. Denardo S.J.

9. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward [et al.]//Br. J. Haematol.–1999.–Vol. 104, № 2.–P. 246–257.

10. Blood pressure targets after high-risk myocardial infarction. Is it time to update the guidelines?/S.J. Denardo, R.D. Anderson, C.J. Pepine // Hypertension.–2008.–Vol. 51, № 1.–P. 26–27.

Д л я к о р р е с п о н д е н ц и и:

Жукова Светлана Валерьевна, врач клинической лабораторной диагностики
клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Пензенская областная клиническая
больница им. Н. Н. Бурденко»

Адрес: 440026, Пенза, ул. Лермонтова, д.28, тел. моб.8 -967-441-21-29,
раб. (8412) 59-17-22

E-mail: svetik123.8887@mail.ru