

УДК 616–005.1–08

РОЛЬ D–ДИМЕРА И ФИБРИНОПЕПТИДА А В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Т. И. Омаров, Г. А. Султанов, В. С. Рагимов

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан

A ROLE OF D–DIMER AND FIBRINOPEPTIDE A IN DIAGNOSIS OF A HEMOSTASIS SYSTEM DISORDERS

T. I. Omarov, G. A. Sultanov, V. S. Ragimov

РЕФЕРАТ

Проведены исследования по определению активации системы гемостаза у 26 больных при различных критических состояниях (острый панкреатит). Одним из наиболее точных показателей является содержание продуктов ферментного лизиса системы коагуляции и фибринолитической системы. Фибринопептид А (ФпА) рассматривают как один из самых надежных показателей, подтверждающих внутрисосудистое образование тромбина, а D–димер – образование фибрина.

У обследованных пациентов обнаружено достоверное увеличение содержания D–димера и ФпА, что свидетельствовало об активации системы гемостаза при остром панкреатите, а также избыточном образовании и лизисе фибрина. Содержание ФпА и D–димера в плазме является важным диагностическим показателем, его определение обеспечивает возможность ранней диагностики и контроля нарушений системы гемостаза.

Ключевые слова: острый панкреатит; D–димер; фибринопептид А; система гемостаза.

SUMMARY

The investigations, concerning detection of the hemostasis system activation, were done in 26 patients, suffering various critical morbid states (an acute pancreatitis). The contents of products of the enzymes lysis of coagulation system and fibrinolytic system constitute one of the most precise indices. Fibrinopeptid A (FpA) is considered one of the most secure indices, confirming intravascular thrombin formation, and D–dimer – of a fibrin formation.

In the patients examined a trustworthy increase of a D–dimer and FpA contents was registered, witnessing the hemostasis system activation in an acute pancreatitis as well as an excessive formation and lysis of fibrin. D–dimer and FpA contents in a plasma constitutes an important diagnostic index, its determination secures the possibility of early diagnosis and control of a hemostasis system disorders.

Key words: acute pancreatitis; D–dimer; fibrinopeptid A; hemostasis system.

Поддержание крови в жидком состоянии является одним из основных условий выполнения ее транспортной функции и зависит от равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами. При воздействии на организм человека различных патологических факторов это равновесие нарушается, что обуславливает активацию процессов гемостаза. Существуют два основных механизма запуска процесса свертывания крови – внешний и внутренний. Внешний путь гемокоагуляции стимулируется поступлением в кровоток тканевого тромбопластина вследствие одновременного нарушения целостности тканей и сосудов. Внутренний путь активируется при контакте крови с субэндотелиальными структурами стенки сосуда, что возможно при повреждении ее внутренней оболочки. Различия между внутренним и внешним путями свертывания крови имеются лишь на начальном этапе, до активации X фактора. Оба пути активации направлены на превращение протромбина в тромбин под влиянием комплекса, образующегося на фосфолипидной поверхности с участием факторов Ха, Va и ионов кальция.

Таким образом, ключевым звеном свертывания крови является образование тромбина, который путем ограниченного протеолиза превращает растворимый белок плазмы фибриноген в фибрин–мономер, полимеризующийся впоследствии под влиянием фактора XIIIa и ионов кальция в нерастворимый фибрин. Фибрин является конечным продуктом гемокоагуляции, он способствует блокированию поврежденного сосуда и прекращению кровотечения. Однако в организме человека предусмотрена реакция, направленная на восстановление кровотока в сосудах. Компенсаторная активация фибринолитической системы крови обуславливает гидролиз фибрина с образованием продуктов его деградации. Таким образом, при активации системы гемостаза наблюдаются два разнонаправленных процесса: с одной стороны, образование тромбина с последующим

превращением фибриногена в фибрин, с другой — лизис образовавшегося фибрина. При возникновении критических состояний (шок, сепсис, панкреонекроз и др.), злокачественных новообразований, различных инфекционных процессов активация системы гемостаза становится избыточной и является патологическим процессом, обуславливающим формирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), течение которого во многом определяет исход заболевания [1–5]. В связи с этим контроль состояния системы гемостаза является важной клинико-лабораторной задачей. Для ее решения используют различные тесты: тромбоэластографию, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, фибринолитической активности крови и др. Все они основаны на моделировании процессов гемостаза *in vitro* путем добавления к образцам крови специальных компонентов, инициирующих гемокоагуляцию и фибринолиз. Однако ни один из этих методов не позволяет оценить формирование тромбина и лизис ключевых звеньев активации свертывающей и фибринолитической систем крови.

Одним из наиболее перспективных подходов к оценке активации процессов гемостаза *in vivo* является определение содержания пептидов, отщепляющихся от основных белков свертывающей и фибринолитической систем крови при их активации [3, 5, 6]. В последнее время появились работы, свидетельствующие, что наличие тромбина в крови целесообразно определять по уровню ФПА, образующегося при протеолитическом расщеплении фибриногена тромбином [5, 7]. Маркерами активации фибринолитической системы крови могут быть продукты расщепления фибрина плазмином [3, 8, 9]. Аналогичные продукты распада образуются и при воздействии плазмينا на фибриноген. В большинстве наблюдений при исследовании приводят суммарные значения содержания в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). Однако в диагностическом и лечебном плане важно различать, какие вещества больше подверглись расщеплению плазмином — фибриноген или фибрин. Исходя из изложенного, представляется актуальным изучение механизмов образования ФПА и продуктов фибринолиза для установления их прогностической значимости при оценке активации гемостаза. Для понимания этих процессов кратко рассмотрим структуру фибриногена, фибрина, механизмы превращения фибриногена в фибрин и пути образования ПДФ. Содержание ФПА и D-димера в плазме является важным показателем активации системы гемостаза человека.

Уровень ФПА в крови человека впервые определен в 1974 г. с помощью радиоиммунного метода [5]. Ме-

тод достаточно чувствителен, но не всегда доступен в реальных клинических условиях, поскольку при использовании радиоизотопных материалов необходимы дорогостоящее оборудование, специально подготовленный персонал и особые методы защиты. Применение неизотопных иммуноферментных методов определения ФПА более перспективно, в качестве метки используют пероксидазу, ферментную активность которой достаточно легко определить с помощью спектрофотометрического метода, доступного в обычной биохимической лаборатории.

Для количественного определения D-димера также использован иммунологический подход. Доказано, что D-димер, образующийся при лизисе фибрина, обладает особой, отличной от фрагмента D, антигенной структурой. В клинической практике определение содержания D-димера в крови стало возможным после получения моноклональных антител к нему путем агглютинации при смешивании с плазмой крови, содержащей D-димер. Тест проводят в различных разведениях исследуемой плазмы, о концентрации D-димера в образце судят по наибольшему разведению плазмы, в котором еще выявляют агглютинацию. Тест высокоспецифичен, на определение уровня D-димера не влияет наличие в исследуемых образцах фибрина и ранних ПДФ.

Цель исследования: улучшение результатов ранней диагностики различных критических состояний (шок, сепсис, панкреонекроз и др.), злокачественных новообразований, различных инфекционных процессов путем определения факторов активации системы гемостаза, уменьшение частоты летального исхода.

Задачами исследования были оценка активации процессов гемостаза; выявление характерных клинико-лабораторных нарушений гемостаза и гемореологии; определение содержания ФПА и D-димера в плазме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе отделения хирургии, реанимации и интенсивной терапии 1-й клинической больницы г. Баку.

В отделение госпитализированы 26 больных, находящихся в критическом состоянии (шок, сепсис, панкреонекроз и др.).

Содержание в плазме ФПА и D-димера определяли у 9 здоровых доноров, ФПА — у 12, D-димера — у 14 больных, находящихся в критическом состоянии вследствие разлитого гнойного перитонита и деструктивного панкреатита.

Диагностику острого панкреатита (ОП) проводили на основании анализа результатов клинических, лабораторных, лучевых (рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная и магниторезо-

нансная томография), эндоскопических и лапароскопических исследований. Для оценки состояния больных и тяжести течения ОП использовали "панкреатические" и общереаниматологические шкалы [6, 7, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ФПА составляло от 0,6 до 2,3 нг/мл, в среднем ($1,4 \pm 0,5$) нг/мл; содержание D-димера не превышало 250 нг/мл. Наличие D-димера в плазме здоровых доноров свидетельствовало о постоянной генерации фибрина и его последующем лизисе. Присутствие в плазме одновременно ФПА и D-димера подтверждало гипотезу о перманентном внутрисосудистом свертывании, при котором жидкое состояние крови поддерживается вследствие двух противоположных процессов гемостаза.

Содержание ФПА у 12 больных, находящихся в критическом состоянии, было увеличено до ($6,1 \pm 1,9$) нг/мл. Под влиянием гепаринотерапии отмечено достоверное снижение уровня ФПА в плазме крови, что является следствием ингибирования образования тромбина. Вместе с тем, у одного пациента содержание ФПА не изменилось. Причиной этого, по-видимому, явилась низкая концентрация антитромбина III, что препятствовало антитромбиновому действию гепарина. Длительное сохранение повышенного уровня ФПА свидетельствовало об активном процессе тромбообразования и недостаточной эффективности антитромботической терапии.

В настоящее время уже нет сомнений в том, что определение уровня D-димера является важным диагностическим тестом. У здоровых доноров содержание D-димера не превышает 200–250 нг/мл. Повышение уровня D-димера отмечено при ряде заболеваний, а также ДВС-синдроме. У больных при диагностированном ДВС-синдроме он увеличивался до 2000 нг/мл, одновременно отмечено снижение уровня антитромбина III и увеличение концентрации ФПА и ПДФ. Это обусловлено активацией свертывающей системы крови, расходом основных антикоагулянтов и лизисом внутрисосудистых отложений фибрина вследствие вторичного фибринолиза.

Повышение уровня D-димера наблюдают при различных клинических ситуациях, когда тромбоз верифицирован с помощью инструментальных методов исследования, например, при радиоизотопной диагностике тромбоэмболии легочной артерии и тромбозе глубоких вен голени. При сравнении показателей D-димера с результатами компрессионного ультразвукового исследования, флебографии или ангиографии установлено, что его содержание в плазме больного на уровне нормы с вероятностью 95–98% позволяет исключить тромбоз глубоких вен голени и тромбоз эмболию легочной артерии.

При изучении содержания D-димера у 14 больных, находящихся в критическом состоянии вследствие разлитого гнойного перитонита и деструктивно-го панкреатита, обнаружено его достоверное ($P < 0,05$ по сравнению с нормой) увеличение более 500 нг/мл, что отражало избыточное образование и лизис фибрина. Содержание D-димера было несколько выше у больных при дыхательной недостаточности, требовавшей проведения искусственной вентиляции легких. Это доказывает участие ДВС-синдрома в формировании синдрома дыхательных расстройств у взрослых.

ВЫВОДЫ

1. Содержание ФПА и D-димера в плазме является важным показателем активации системы гемостаза человека.

2. ФПА и D-димер участвуют в образовании как тромбина, вследствие активации системы гемокоагуляции, так и плазмина — основного действующего компонента системы фибринолиза.

3. ФПА в настоящее время рассматривают как один из самых надежных показателей, подтверждающих внутрисосудистое образование тромбина, а D-димер — образование фибрина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Основы диагностики и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 2-е изд. — 152 с.
2. Пасечник И. Н. Использование современных лабораторных методов в диагностике и контроле за лечением / И. Н. Пасечник, Ю. М. Азизов, И. Е. Семавин. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 125 с.
3. Amiral J. Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for fibrinopeptide A / J. Amiral, J. M. Walenga, J. Fareed // *Seminars Thromb. Hemostas.* — 2004. — Vol. 10. — P. 228 — 242.
4. Gouin-Thibault I. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients / I. Gouin-Thibault, M. M. Samama // *Ibid.* — 1999. — Vol. 25. — P. 167 — 172.
5. Gerard M. D. Current surgical diagnosis and treatment / M. D. Gerard, W. W. Lawrence. — Connecticut: Large Med. Publ., 2006. — 13-th ed. — P. 572 — 597.
6. Фибринопептид А и активация свертывающей системы крови у больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник, Ю. М. Азизов, А. С. Ларионов, В. Ю. Рыбинцев // Тез. докл. 7-го Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. — СПб., 2000. — С. 212 — 213.
7. *Clinical Surgery* / A. Cuschieri, P.A. Grace, A. Darzi [et al.]. — Oxford: Blackwell Publ., 2003. — 2nd ed. — Vol. 4. — P. 361 — 379.
8. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 2-е изд. — 197 с.
9. Bick R. L. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review / R. L. Bick // *Seminars Thromb. Hemostas.* — 2003. — Vol. 14. — P. 299 — 338.
10. Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look at established paradigms / H. Stefan, S. Markus, R. Valentin, C. Pierre-Alain // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243, N 2. — P. 154 — 168.