

Б. Г. ДОРОШЕНКО, М. Ю. САЛЮТА, П. С. НАЗАР, М. Д. КОТКО,
О. І. КАРПЕНКО, С. В. БЕЗУГЛОВА (Київ)

ФЕРМЕНТНА (ПЛАЗМІНОВА) СИСТЕМА КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ МІОКАРДИТ

Кафедра внутрішньої медицини (зав. – проф. О. І. Карпенко)
Інституту екології та медицини, кафедра терапії і практики лікувально-діагностичного
процесу факультету спортивної медицини (зав. – проф. П. С. Назар)
Національного університету фізичного виховання і спорту України

Вперше встановлено, що у хворих на гострий вірусний міокардит (ГВМ) всіх ступенів тяжкості клінічного перебігу зміни в показниках фібриногену, розчинних комплексів мономерного фібрину, продуктів його деградації, активованого плазміногену, часу рекальцифікації плазми в крові, толерантності плазми до гепарину крові, фібринолітичної активності плазми крові, спонтанного фібринолізу, часу лізису еуглобулінового згустка, гепарину крові, антитромбіну ІІІ, тромбоцитів свідчать про пригнічення процесів фібринолізу, вираженість якого статистично достовірно корелює із ступенем тяжкості клінічного перебігу ГВМ. Для запобігання розвитку синдрому дисемінованого внутрішньо-судинного зсідання крові необхідне проведення медикаментозної корекції.

Ключові слова: фібриноген, гепарин крові, розчинні комплекси мономерного фібрину, антитромбін ІІІ, гострий вірусний міокардит.

Ферментну систему, що викликає прогресуюче асиметричне розщеплення фібриногену та фібрину, визначають як фібринолітичну або плазмінову, представлену протеолітичним ферментом плазміном – проферментом плазміногену 0,21 г/л у вигляді інтактного глп-плазміногену (з NH₂-термінальною глютаміною кислотою) та часточок, що зазнали протеолізу – лізо-плазміногену, який у 10–20 разів швидше трансформується в активний плазмін [1–3, 13]. Противагою фібринолізу є інгібіторна система (інгібітор тканинного ендотеліального плазміногенового активатора – ТЕПА, визначений як PAI-1 та PAI-2), антиплазміни (у тому числі найпотужніший з них α₂-антиплазмін) та інгібітори трансформації плазміногену в плазмін. Плазмінова система більше адаптована до лізису фібрину та розчинних фібрин-мономерних комплексів, ніж до лізису фібриногену. Вміст плазміногену в плазмі крові оцінюють за лізисом згустка в еуглобуліновій плазмі, у процесі одержання якого у досліджуваному зразку фібриновий згусток відокремлюється від плазмінів за декілька годин. Різке сповільнення останнього спостерігається при дефіциті (виснаженні) плазміногену в крові, а прискорення – при фібринолізі. Однак результати і цього тесту залежать від вмісту фібриногену у досліджуваній плазмі крові. Активований плазмін викликає послідовне асиметричне розщеплення фібриногену і фібрину на дедалі дрібніші фрагменти – продукти деградації фібриногену/фібрину (ПДФг/ПДФ) з кінцевими продуктами розщеплення ДІЄ (димери, тримери тощо). Підвищення вмісту фрагменту Д–Д є одним з маркерів глобальної активації системи гемостазу, оскільки він відображає як утворення фібрину у досліджуваній крові, так і його лізис як найбільш надійне підтвердження появи тромбів у магістральних судинах та тромбоемболій [1–11, 13, 14].

Одним з протизсідуючих механізмів перетворення тромбіну з основного фактора зсідання крові в активатор важливого протизсідуючого механізму [1] – так званий тромбіновий парадокс [2] в результаті зв'язування тромбіну з тромбомодуліном судинної стінки та втрачання при цьому здатності утворювати фібрин та активувати фактор XIII, зберігаючи здатність активувати систему важливих антикоагулянтів – протейнів С та S, викликаючи через них активацію фібринолізу; тому тромбін трансформується в потужний протромботичний агент. Фактично весь тромбін, що утворився, з'єднується з тромбомодуліном [1, 13], не викликаючи гемокоагуляції, підтримуючи в активному стані наведений вище протизсідуючий

механізм та рідкий стан циркулюючої крові [2, 3, 13], у тому числі групу первинних фізіологічних антикоагулянтів [4, 13].

Доведено, що при вірусному міокардиті (ВМ) відбувається інгібіція ТЕПА по зовнішньому механізму – комплексом фактора XII а з калікреїном (XII а-залежний фібриноліз), по внутрішньому – частково антикоагулянтним комплексом протеїн С+S, антиплазмінів та інгібіторів трансформації плазміногену в плазмін, підвищуючи вміст фрагменту Д-Д (ПДФг, ПДФ, димери, тримери) як найбільш надійного підтвердження появи тромбів у магістральних судинах та тромбоемболій, активуючи зв'язування тромбіну з тромбомодуліном судинної стінки, фактор XIII та протеїнів С+S, втрачаючи при цьому здатність активувати фібриноліз з трансформуванням тромбіну в потужний протромботичний агент, пригнічуючи первинні фізіологічні антикоагулянти, що викликає необхідність медикаментозної корекції. В літературі відсутні дані про стан плазмінової системи у хворих на гострий вірусний міокардит (ГВМ), що і дало підставу для даного дослідження.

Мета дослідження – вивчити стан фібринолітичної (плазмінової) системи крові залежно від ступеня тяжкості ГВМ.

Матеріали і методи. Обстежено 168 хворих на ГВМ (78 чоловіків, 90 жінок) віком від 17 до 60 років, середній вік – (37,1±3,6) року. Діагноз ГВМ встановлювали згідно з критеріями діагностики VI Національного конгресу кардіологів України (2000) та Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (1973). Залежно від ступеня тяжкості ГВМ хворих розподілено на чотири клінічні групи: I – легкий (I а група, $n = 58$; I б група, $n = 29$), середній (II група, $n = 41$), тяжкий перебіг (III група, $n = 40$). Лікування хворих на ГВМ проводили залежно від тяжкості клінічного перебігу. Вивчали стан фібриногену крові [5], розчинні комплекси мономерного фібрину (РКМФ), ПДФ [5, 6], активованій плазміноген [4], час рекальцифікації плазми крові [4], толерантність плазми крові до гепарину крові [4], фібринолітичну активність плазми [4], спонтанний фібриноліз (СФ) [4], час лізису еуглобулінового згустка (ЧЛЕЗ) [4], гепарин крові [4], АТ III [8], свіжозаморожену плазму крові [7, 9, 10]. Статистичну обробку результатів проводили за прикладними програмами «Statgraphics» і статистичною обробкою отриманих даних на ПК [11]. Стан фібринолітичного (плазмінового) гемостазу у хворих на ГВМ наведено в таблиці.

Фібринолітичний (плазміновий) гемостаз у хворих на гострий вірусний міокардит ($M \pm m$)

Показник	Група				
	контрольна	I а	I б	II	III
ФГ, мг/л	3,0±0,1	3,9±0,2	4,6±0,3 *	5,1±0,4 *	6,9±0,5 *
Активованний плазміноген, хв	4 хв	4 хв 15 с	6 хв 45 с	7 хв 30 с	10 хв
ФО пл	250	242	164	141	109
РКМФ, мкг/мл	0,90±0,01	1,1±0,1	1,2±0,1*	2,2±0,2*	3,8±0,2 *
ПДФ, мкг/мл	0,91±0,02	1,11±0,20	1,21±0,11*	2,21±1,09*	3,82±0,20 *
ГК, с	7,9±0,6	7,4±0,6	6,2±0,5*	5,0±0,4*	3,5±0,2*
АТ III, %	89,3	84,2	67,4*	52,3*	40,2*
Час рекальцифікації плазми крові, хв	2,4±0,2	2,2±0,1	1,8±0,1*	1,5±0,2*	0,80±0,01*
Толерантність плазми крові до гепарину крові, хв	4,7±0,3	4,1±0,3	3,6±0,2*	3,2±0,2*	2,2±1,1*
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ в 1 л	380,1±32,1	360,1±32,2	340,1±29,1*	217,1±18,1*	160,1±15,1*
Фібринолітична активність плазми крові, %	27,1	25,1	21,1*	18,1*	10,1*
Спонтанний фібриноліз, дні	1,4±0,1	1,8±0,2	2,5±1,1*	2,6±1,2*	3,5±0,2*
ЧЛЕЗ, хв	170,1±16,1	180,1±17,1	196,2±18,1*	249,8±18,1*	299,1±21,1*

* $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Результати та їх обговорення. Як видно з таблиці, у хворих на ГВМ відмічено збільшення концентрації в показниках ФГ: в I а групі статистично достовірне

збільшення до $(3,9 \pm 0,2)$ г/л проти $(3,0 \pm 0,2)$ г/л ($P < 0,05$), в I б групі – до $(4,6 \pm 0,3)$ г/л проти $(3,0 \pm 0,2)$ г/л ($P < 0,05$), в II групі – до $(5,1 \pm 0,4)$ г/л проти $(3,0 \pm 0,2)$ г/л ($P < 0,05$), в III групі – до $(6,9 \pm 0,5)$ г/л проти $(3,0 \pm 0,2)$ г/л ($P < 0,05$); фібрин-мономерів: РКМФ в I а групі – до $(1,1 \pm 0,1)$ мкг/мл проти $(0,90 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P > 0,05$), в I б групі – до $(1,9 \pm 0,1)$ мкг/мл проти $(0,90 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P < 0,05$), в II групі – до $(2,2 \pm 0,2)$ мкг/мл проти $(0,90 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P < 0,05$), в III групі – до $(3,8 \pm 0,2)$ мкг/мл проти $(0,90 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P < 0,05$) в контрольній групі.

Виявлено збільшення в показниках ПДФ: в I а групі – до $(1,11 \pm 0,2)$ мкг/мл проти $(0,91 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P > 0,05$), в I б групі – до $(1,91 \pm 0,11)$ мкг/мл проти $(0,91 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P < 0,05$), в II групі – до $(2,21 \pm 0,20)$ мкг/мл проти $(0,91 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P < 0,05$), в III групі – до $(3,82 \pm 0,20)$ мкг/мл проти $(0,91 \pm 0,01)$ мкг/мл ($P < 0,05$) в контрольній групі.

В параметрах активованого плазміногену відмічено збільшення в I а групі – до 4 хв 15 с (242 ФО) проти 4 хв (250 ФО) ($P < 0,05$), в I б групі – статистично достовірне збільшення до 6 хв 45 с (164 ФО) проти 4 хв (250 ФО) ($P < 0,05$), в II групі – до 7 хв 30 с (141 ФО) проти 4 хв (250 ФО) ($P < 0,05$), в III групі – до 10 хв (109 ФО) проти 4 хв (250 ФО) ($P < 0,05$) в контрольній групі.

Констатовано скорочення часу рекальцифікації плазми крові у хворих I а групи до $(2,2 \pm 0,1)$ хв проти $(2,4 \pm 0,2)$ хв ($P > 0,05$), I б групи – до $(1,8 \pm 0,1)$ хв проти $(2,4 \pm 0,2)$ хв ($P < 0,05$), II групи – до $(1,5 \pm 0,1)$ хв проти $(2,1 \pm 0,2)$ хв ($P < 0,05$), III групи – до $(0,80 \pm 0,05)$ хв проти $(2,4 \pm 0,2)$ хв ($P < 0,05$) контрольної групи.

Відмічено статистично достовірне зменшення толерантності плазми крові до гепарину крові згідно із ступенем тяжкості ГВМ. Так, у хворих I а групи не виявлено статистично достовірного зменшення – до $(4,1 \pm 0,3)$ хв проти $(4,7 \pm 0,3)$ хв ($P > 0,05$), I б групи – статистично достовірне зменшення до $(3,6 \pm 0,2)$ хв проти $(4,7 \pm 0,3)$ хв ($P < 0,05$), II групи – до $(3,2 \pm 0,2)$ хв проти $(4,7 \pm 0,3)$ хв ($P < 0,05$), III групи – до $(2,2 \pm 0,2)$ хв проти $(4,7 \pm 0,3)$ хв ($P < 0,05$) контрольної групи.

Спостерігалось зменшення фібринолітичної активності плазми (ФАП) крові у хворих I а групи: відсутність статистично достовірного зменшення – до 25,1% проти 27,1% ($P > 0,05$), I б групи – до 21,1% проти 27,1% ($P < 0,05$), II групи – до 18,1% проти 27,1%, ($P < 0,05$), III групи – до 10,1% проти 27,1% ($P < 0,05$) контрольної групи.

В параметрах СФ відмічено зменшення у хворих I а групи до $(1,8 \pm 0,2)$ дня проти $(1,4 \pm 0,1)$ дня ($P > 0,05$), I б групи – до $(2,5 \pm 0,2)$ дня проти $(1,4 \pm 0,1)$ дня ($P < 0,05$), II групи – до $(2,6 \pm 0,2)$ дня проти $(1,4 \pm 0,1)$ дня ($P < 0,05$), III групи – до $(3,5 \pm 0,2)$ дня проти $(1,4 \pm 0,1)$ дня ($P < 0,05$) контрольної групи.

Виявлено подовження ЧЛЕЗ згідно із ступенем тяжкості клінічного перебігу. Так, у хворих I а групи до $(180,1 \pm 17,1)$ хв проти $(170,1 \pm 16,1)$ хв ($P > 0,05$), I б групи – до $(196,2 \pm 18,1)$ хв проти $(170,1 \pm 16,1)$ хв ($P < 0,05$), II групи – до $(249,8 \pm 19,1)$ хв проти $(170,1 \pm 16,1)$ хв ($P < 0,05$), III групи – до $(299,1 \pm 21,1)$ хв проти $(170,1 \pm 16,1)$ хв ($P < 0,05$) контрольної групи.

Відмічено пригнічення активності фізіологічних антикоагулянтів. Так, зменшилась концентрація ГК у хворих I а групи до $(7,4 \pm 0,6)$ с проти $(7,9 \pm 0,6)$ с ($P > 0,05$), I б групи – до $(6,2 \pm 0,5)$ с проти $(7,9 \pm 0,6)$ с ($P < 0,05$), II групи – до $(5,0 \pm 0,4)$ с проти $(7,9 \pm 0,6)$ с ($P < 0,05$), III групи – до $(3,55 \pm 0,2)$ с проти $(7,9 \pm 0,6)$ с ($P < 0,05$) контрольної групи.

Констатовано зменшення АТ III як кофактора гепарину крові, за винятком I а групи – 84,2% проти 89,3% ($P > 0,05$), I б групи – до 67,4% проти 89,3% ($P < 0,05$), II групи – до 52,3% проти 89,3% ($P < 0,05$), III групи – до 40,2% проти 89,3% ($P < 0,05$) контрольної групи.

Висновки. Вперше відмічено, що у хворих на ГВМ всіх ступенів тяжкості клінічного перебігу зміни в показниках фібриногену, РКМФ, ПДФ, активованого плазміногену, часу рекальцифікації плазми, толерантності плазми крові до гепарину крові, фібринолітичної активності плазми крові, спонтанного фібринолізу, ЧЛЕЗ, ГК, АТ III, тромбоцитів свідчать про пригнічення процесу фібринолізу, вираженість якого статистично достовірно корелює із ступенем тяжкості клінічного перебігу ГВМ для запобігання розвитку ДВСМК-синдрому. Необхідне проведення медикаментозної корекції.

Список літератури

1. Балуда В. П. Внутрисосудистое свёртывание крови – компонент патогенеза различных заболеваний // Патол. физиология. – 1977. – Вып. 2. – С. 3–13.
2. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М.: Медицина, 1998. – 45 с.
3. Грицюк А. И., Амосова Е. Н. Практическая гемостазиология. – К.: Здоровья, 1994. – 256 с.
4. Грицюк А. И. Фибринолитическая система крови человека и методы её лабораторного исследования. – К.: Здоровья, 1969. – 160 с.
5. Дерюгин М. В., Бойцов С. А. Хронические миокардиты. – СПб: Медицина, 2006. – 288 с.
6. Лычѳв В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. – М.: Мед. кн. Изд-во НГМА, 1998. – 190 с.
7. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации. – К.: Здоровья, 1991. – С. 68–98, 102–125.
8. Момот А. П. Значение элиминации из плазмы гепарина для оценки коагулограммы и активности антитромбина III // Клин. лаб. диагностика. – 1995. – №5. – С. 31–34.
9. Нетяженко В. З. Спектр жирных кислот фосфолипидов и механизмы перекисного окисления липидов в тромбоцитах человека // III з'їзд гематологів і трансфузіологів. – Полтава, 1996. – С. 71.
10. Нетяженко В., Пленова О. Міокардити у практиці лікаря-інтерніста: сучасні погляди на класифікацію, діагностику та лікування // Ліки України. – 2004. – № 4. – С. 9–11.
11. Пѳтч Б., Мадленер К., Сушко Е. Гемостазиология. Рациональная диагностика и терапия: Пер. с нем. – К.: Здоровья, 2006. – 288 с.
12. Bick R. Z. Clinical inflications of molecular in hemosnszis and thrombosis // Seminars Thromb, Hemosnas. – 1984. – Vol 10, N 4. – P.290–293.
13. Hahn E. A. Myiocarditis Triatment Trial investigators The Myocarditis Triatment Trial design, methods and patient enrollment // Eur. Heart. J. – 1985. – Vol. 16 (Suppl. 0). – P. 162–167.
14. Thaler E., Lechner K. Antithromdin III Deficiency and Thromdoemdolicm // Clin. Hematol. – 1981. – Vol 10, N 2. – P. 369–390.
15. Rosenberg R. D. Biochemistry of heparin antitrombin interactions, and the phyilogicx role of this natural anticoagylant mechanism // Am. J. Med. – 1989. – Vol 87, N 38. – P. 3B–9C.

ФЕРМЕНТНАЯ (ПЛАЗМИНОВАЯ) СИСТЕМА КРОВИ
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ МИОКАРДИТОМ

В. Г. Дорошенко, М. Ю. Салюта, П. С. Назар, Д. М. Котко, А. И. Карпенко, С. В. Безуглова (Киев)

Впервые установлено, что у больных острым вирусным миокардитом (ОВМ) всех степеней тяжести клинического течения изменения в показателях фибриногена, растворимых комплексов мономерного фибрина, продуктов его деградации, активированного плазминогена, времени рекальцификации плазмы крови к гепарину крови, фибринолитической активности плазмы, спонтанного фибринолиза, времени лизиса эуглобулинового сгустка, гепарина крови, антитромбина III, тромбоцитов свидетельствуют об угнетении процессов фибринолиза, выраженность которого статистически достоверно коррелирует со степенью тяжести клинического течения ОВМ. Для предупреждения развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови необходимо проведение медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: фибриноген, гепарин крови, растворимые комплексы мономерного фибрина, антитромбин III, острый вирусный миокардит.

FERMENTAL (PLASMIN) BLOOD SYSTEM
IN PATIENTS WITH ACUTE VIRUS MYOCARDITIS

В. Г. Doroshenko, М. J. Saljuta, P. S. Nazar, D. M. Kotko, A. I. Karpenko, S. V. Bezuglova (Kiev)

For the first time it is established that patients with acute virus myocarditis (AVM) at all stages of severity of clinical course of the disease have changes in indicators of fibrinogens, soluble complexes of monomeric fibrin, products of its degradation, activated plasminogen, time recalcification of blood plasma to blood heparin, fibrinolytic activity of plasma, spontaneous fibrinolysis, time of lysis of euglobulin clot, blood heparin, antithrombin III, platelets. It testifies to suppression of fibrinolysis processes which expressiveness statistically reliably correlates with degree of severity of clinical course of AVM. Application of medicamentous correction is necessary for prevention of the development of disseminated intravascular blood coagulation syndrome.

Key words: fibrinogen, blood heparin, soluble complexes of monomeric fibrin, antithrombin III, acute virus myocarditis.