

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-10

УДК: 616.12-009.72:616.132.2-089.844:616-005.1-08

ОЦІНКА КОАГУЛЯЦІЙНОГО БАЛАНСУ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ З ІХС ТА ПЕРКУТАННОЮ КОРОНАРНОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ ЗА ДОПОМОГОЮ ЗАГАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

Сторожук Н.В.¹, Іванов В.П.¹, Сторожук Б.Г.¹, Довгалюк Т.В.²¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),²НДІ реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, Україна, 21029)Відповідальний за листування:
e-mail: storozhuk0323@gmail.com

Статтю отримано 24 травня 2019 р.; прийнято до друку 26 червня 2019 р.

Анотація. Оцінка коагуляційного балансу для визначення тромботичного ризику у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластиком (ПКА) має важливе значення для проведення попереджувальних заходів. Мета - розробити доступний спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові у хворих з ІХС та ПКА на основі згортаючого потенціалу. За допомогою запропонованого коагуляційного індексу (КІ) визначені показники коагуляційного балансу у 91 хворого з ІХС та ПКА, а саме загальний гемостатичний потенціал та фібринолітичний потенціал, їх індекси та співвідношення індексів, тобто КІ. Результати дають змогу стверджувати, що у досліджуваних хворих у 62,4% спостерігається стан гіперкоагуляції, який завжди присутній при рестенозі в анамнезі та у хворих зі стенокардією напруги. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням t-критерія Стюдента. Запропонований КІ дозволяє виявляти групи високого тромботичного ризику.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, перкутанна коронарна ангіопластика, згортаючий потенціал, коагуляційний баланс.

Вступ

Для оцінки коагуляційного балансу плазми крові існує немало лабораторних діагностичних тестів, які здатні при їх комплексній оцінці з'ясувати можливі порушення у системі гемостазу.

Одним із сучасних підходів для визначення тонкого балансу між системами згортання крові і фібринолізу є загальний гемостатичний потенціал (overall haemostasis potential) (ЗГП) [3]. В основі вказаного методу лежить аналіз кривої залежності величини поглинання світла згустком, що віддзеркалює процеси утворення та його руйнування в плазмі крові при наявності тромбoplastину та тканинного активатора плазміногену (t-Ра) [4]. При цьому весь процес утворення та руйнування фібринового згустку проходить наступні фази: тканинний фактор, що присутній у тромбoplastині, утворює з активованим фактором VII комплекс, який у свою чергу активує фактори X, IX, VIII [2, 5], а активований фактор X сприяє переходу протромбіну у тромбін та сприяє утворенню тензних активованих IX - VIII і протромбіназних активованих комплексів X - V на фосфоліпідній поверхні тромбoplastину, що різко прискорює перетворення протромбіну у тромбін. Утворений внаслідок активації процесу згортання крові тромбін сприяє перетворенню фібриногену у фібрин, який після полімеризації утворює фібриновий згусток. В подальшому на поверхні фібринового згустку сорбується плазміноген та його тканинний активатор (t-Ра), який перетворює плазміноген у плазмін, що викликає руйнування фібринового згустку [1]. В результаті площа під кривою поглинання світла (оптичні одиниці за секунду - о.о./с) варіює в залежності від концентрації коагулянтів, антикоагулянтів

та компонентів фібринолізу.

Загальний вигляд отриманої кривої для визначення ЗГП представлений на рис. 1.

Вказана крива характеризується трьома основними ділянками: першу становить Лаг-період, який відповідає часу утворення протофібрил фібрину і корелює з концентрацією фібриногену та фібрину [3, 4]; другу представляє плато з максимальним поглинанням світла, що

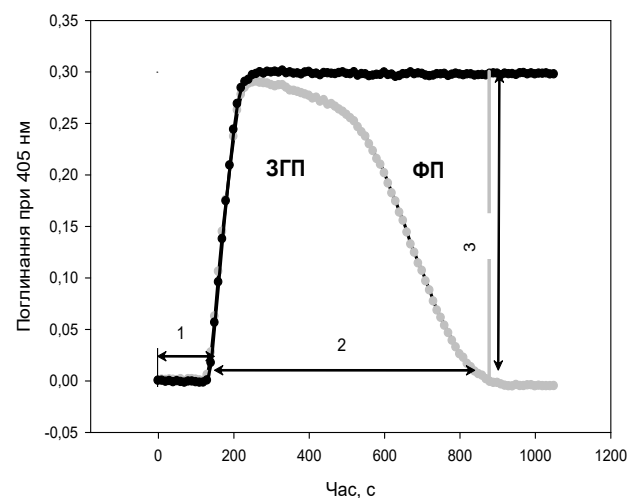


Рис. 1. Динаміка зсідання плазми крові, ініційована АЧТЧ-реагентом у відсутності (чорна крива) та у присутності (сіра крива) t-PA.

Примітки: згортаючий потенціал (ЗГП); (ЗП=ЗГП+ФП). 1 - лаг період згортання плазми в с.; 2 - площа під кривою загального гемостатичного потенціалу (ЗГП); 3 - площа під кривою фібринолітичного потенціалу (ФП).

пов'язано з рівнем фібриногену і діаметром фібрил у плазмі крові (ЗГП), третя ж - відповідає швидкості процесу руйнування фібринового згустку, що корелює з концентрацією плазміну в згустку і його інгібіторів (фібринолітичний потенціал - ФП). Тобто перша і друга ділянка кривої відображають коагулянтну здатність плазми крові, а третя - фібринолітичну. Таким чином, вся крива містить інформацію про взаємодію складових системи гемостазу, що визначається розміром та часом існування фібринового згустку. Інтегральним параметром даної кривої є площа поверхні, яку охоплює ця крива [1]. Використовувати показники ЗГП та ФП як цілісну інтегральну компоненту для кількісного визначення ступеню порушень коагуляційного балансу не дозволяє дискретна оцінка ЗГП та ФП, а також відсутність співвідношень до належних значень.

Мета - розробити доступний спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластиком (ПКА) за допомогою єдиного інтегрального показника на основі згортаючого потенціалу (ЗП).

Матеріали та методи

Проаналізовано дані 91 хворого, із яких: 77 чоловіків та 14 жінок з ІХС та ПКА (після попередньо отриманої інформованої згоди).

Кров у хворих та донорів (n=20) брали натще у 6,0 мл вакутайнер з 3,8% розчином цитрату натрію та змішували 1:9. Плазму отримували осадженням формених елементів крові шляхом центрифугування протягом 20 хв. з прискоренням 1200-1400 g. Аліквоти крові зберігали при температурі -20°C.

У дослідженнях використовували тромбопластин (Sigma, USA), рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (Є-РА) (Boehringer Ingelheim). Гемостатичний потенціал плазми крові визначали спектрофотометричним методом на мікрорідері Multiscan (Фінляндія) за допомогою реєстрації процесу поглинання світла при 405 нм фібриновим згустком, що утворювався в кюветі при додаванні 0,05 м НEPES буфера рН 7,4, що містив 0,15 мМ NaCl і 5 мМ CaCl₂, 12 мкл плазми крові та t-Ра до концентрації 75 IU/мл (3 мкл) і АЧТЧ-реагент (100 мкл).

Ініціація зсідання плазми виконувалась додаванням тромбопластину. Кінцевий об'єм реакційної суміші становив 300 мл.

Загальний гемостатичний потенціал характеризували розміром площі під кривою мутності згустку з моменту ініціації згортання плазми до моменту остаточного руйнування згустку у присутності t-Ра. Згортаючий потенціал (ЗП) оцінювали як площу під кривою утворення згустку з моменту ініціації згортання плазми до моменту остаточного руйнування згустку у відсутності t-Ра. Фібринолітичний потенціал визначали як різницю між ЗП та ЗГП.

Після визначення ЗГП та ФП у хворих та донорів ви-

раховували їх індекси, як співвідношення ЗГП пацієнта до ЗГП донора та ФП пацієнта до ФП донора, а потім отримані індекси ЗГП та ФП виражали також у вигляді співвідношення, яке отримало назву коагуляційного індексу (КІ). При цьому значення КІ більше "1" трактували як гіперкоагуляцію, а менше "1" - як гіпокоагуляцію. Усі хворі приймали подвійну антиагрегантну терапію та не приймали антикоагулянти.

Результати

Як показали результати дослідження, у хворих з ІХС та ПКА виявлено достовірне зростання КІ (1,33±0,08) (p<0,001) у 62,4 % хворих. У пацієнтів з рестенозом в анамнезі та при наявності ознак стенокардії напруги КІ завжди перевищував належні значення та дорівнював 1,36±0,09 та 1,44±0,20 відповідно.

З метою перевірки діагностичної та прогностичної ефективності КІ нами проведено 18-тимісячне спостереження (період відновлення неоінтими після ПКА) за хворими з ПКА, яке показало досить високу чутливість даного показника.

Приведемо приклади порушень параметрів ЗП у деяких хворих досліджуваної групи.

Приклад 1. Пацієнт Д., 49 років. Діагноз: ІХС. Післяінфарктний міокардіосклероз (2015 р.). ПКА (2015 р.). Пізній рестеноз/тромбоз стенту. СНІ (табл. 1), (рис. 2).

Таблиця 1. Параметри ЗП пацієнта Д.

№ з/п	Групи	ЗГП	ФП	ІЗГП	ІФП	КІ
1	Контроль n=20	209,3	72,5	-	-	1,0
2	Пацієнт Д.	504,5	63,4	2,40	0,87	2,76

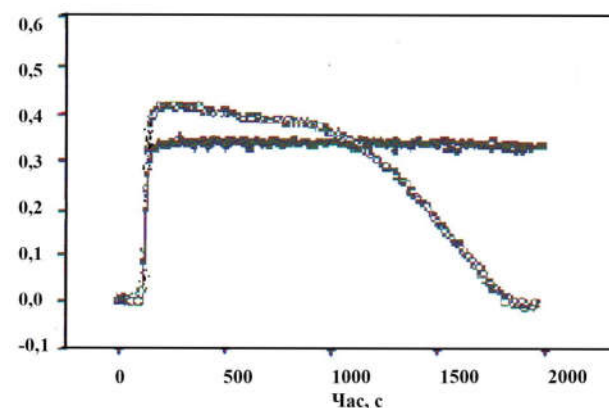


Рис. 2. Пацієнт Д. Характерна крива ЗП для стану гіперкоагуляції.

Як свідчать дані табл. 1, КІ в 2,76 рази перевищує належні значення, що має своє підтвердження в ускладненні після ПКА (рестеноз/тромбоз стенту).

Приклад 2. Пацієнт П., 59 років. Діагноз: ІХС. Стенокардія напруги III ф. кл. ПКА (2015 р.). СН0. Носова рецидивуюча кровотеча (табл. 2), (рис. 3).

У даному випадку КІ більш, ніж у 2 рази нижчий належного, що, на нашу думку, призвело до носової реци-

Таблиця 2. Параметри ЗП пацієнта П.

№ з/п	Групи	ЗГП	ФП	ІЗГП	ІФП	КІ
1	Контроль n=20	209,3	72,5	-	-	1,0
2	Пацієнт П.	298,7	238,0	1,42	3,28	0,43

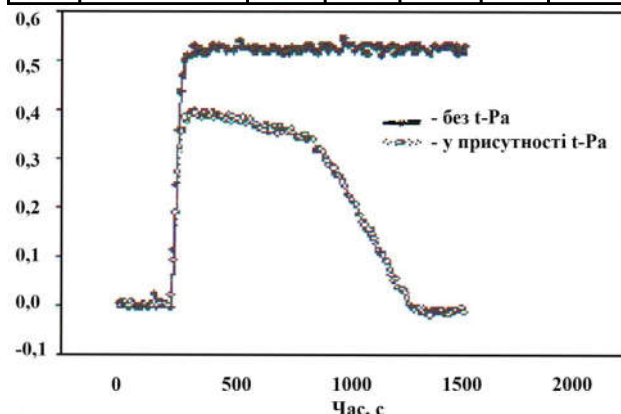


Рис. 3. Пацієнт П. Характерна крива ЗП для стану гіпокоагуляції.

Список посилань

- Амосова, Е. Н. (1998). *Руководство по тромболитической терапии*. Киев: IT-studio.
- Платонова, Т. Н., Заичко, Н. В., Чернышенко, Т. М., Горничкая, О. В. & Гришук, В. И. (2010). Оценка информативности и прогностической значимости традиционных скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилии. *Лабораторна діагностика*, 4 (54), 3-10.
- Рубленко, А. М., Урвант, Л. П., Макогоненко, Є. М., Платонова, Т. М., Цап, П. Ю., Чернышенко, Т. М., ... Луговской, Е. В. (2011). Влияние активатора протеину С на общий гемостатический потенциал плазмы крови за эндотелеза тазостегного суглоба. *Український біохімічний журнал*, 5 (83), 32-8.
- Pyrogoval, L. V., Chernyshenko, T. M., Kolesnikova, I. N., Platonova, T. N., Bereznitsky, G. K., Makogonenko, Y. M., ... Lugovskoy, E. V. (2016). Level of overall haemostasis potential in donor and patient plasma in pathology. *Ukr. Biochem. J.*, 88 (2), 56-75.
- Scandura, J. M., & Walsh, P. N. (1996). Factor X bound to the surface of activated human platelets is preferentially activated by platelet-bound factor IXa. *Biochemistry*, 35 (27), 8903-13.

References

- Amosova, Ye. N. (1998). *Rukovodstvo po tromboliticheskoy*

дивуючої кровотечі.

Таким чином, розроблений та запропонований інтегральний показник оцінки потенціальної можливості згортаючої системи у вигляді КІ значно спрощує кількісну оцінку порушень коагуляційного балансу та дозволяє визначити стан і ступінь коагуляційних порушень.

Висновки та перспективи подальших розробок

- У хворих на ІХС з проведеною ПКА у 62,4% випадків спостерігається високий тромботичний ризик за показниками КІ.
- У хворих з рестенозом в анамнезі та стенокардією напруги КІ завжди перевищував належні значення.
- Розроблений та запропонований КІ дозволяє виявляти групи високого тромботичного ризику серед хворих з ІХС та ПКА.

Введення в практику інтегральних показників гемостазу значно спростить виявлення груп тромботичного ризику.

terapii [Guide to thrombolytic therapy]. Kiyev: IT-studio.

- Platonova, T. N., Zaichko, N. V., Chernyshenko, T. M., Gornitskaya, O. V. & Grishchuk, V. I. (2010). Otsenka informativnosti i prognosticheskoy znachimosti traditsionnykh skringovoykh i dopolnitel'nykh laboratornykh testov dlya diagnostiki trombofilii [Assessment of the informative value and prognostic value of traditional screening and additional laboratory tests for the diagnosis of thrombophilia]. *Laboratorna diagnostika - Laboratory diagnostics*, 4 (54), 3-10.
- Rublenko, A. M., Urvant, L. P., Makogonenko, Ye. M., Platonova, T. M., Tsap, P. Yu., Chernyshenko, T. M. ... Luhovskoi, E. V. (2011). Vplyv aktyvatora proteyinu S na zahal'nyy hemostatychnyy potentsial plazmy krovi za endoprotezuvannya tazostehnovoho suhloba [Influence of protein C activator on the total hemostatic potential of blood plasma for hip replacement]. *Ukrayins'kyi biokhimichnyy zhurnal - Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*, 5 (83), 32-8.
- Pyrogoval, L. V., Chernyshenko, T. M., Kolesnikova, I. N., Platonova, T. N., Bereznitsky, G. K., Makogonenko, Y. M., ... Lugovskoy, E. V. (2016). Level of overall haemostasis potential in donor and patient plasma in pathology. *Ukr. Biochem. J.*, 88 (2), 56-75.
- Scandura, J. M., & Walsh, P. N. (1996). Factor X bound to the surface of activated human platelets is preferentially activated by platelet-bound factor IXa. *Biochemistry*, 35 (27), 8903-13.

ОЦЕНКА КОАГУЛЯЦИОННОГО БАЛАНСА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИБС И ПЕРКУТАННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКОЙ С ПОМОЩЬЮ ОБЩЕГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

Сторожук Н.В., Иванов В.П., Сторожук Б.Г., Довгалюк Т.В.

Аннотация. Оценка коагуляционного баланса для определения тромботического риска у больных с ИБС и перкутанной коронарной ангиопластикой (ПКА) имеет важное значение для проведения предупредительных мероприятий. Цель - разработать доступный способ определения коагуляционного баланса плазмы крови у больных с ИБС и ПКА на основе свертывающего потенциала. С помощью предложенного коагуляционного индекса (КИ) определены показатели коагуляционного баланса у 91 больного с ИБС и ПКА, а именно общий гемостатический потенциал и фибринолитический потенциал, их индексы и соотношение индексов, то есть КИ. Результаты позволяют утверждать, что у исследуемых больных в 62,4% наблюдается состояние гиперкоагуляции, которое всегда присутствует при рестенозе в анамнезе у больных со стенокардией напряжения. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стюдента. Предложенный КИ позволяет выявлять группы высокого тромботического риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перкутанная коронарная ангиопластика, сворачивающий потенциал, коагуляционный баланс.

EVALUATION OF BLOOD PLASMA COAGULATION BALANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND PERCUTANEOUS CORONARY ANGIOPLASTY USING TOTAL HEMATOPOIETIC POTENTIAL

Storozhuk N.V., Ivanov V.P., Storozhuk B.H., Dovgaliuk T.V.

Annotation. *Characterization of thrombotic risk in patients with ischemic heart disease and percutaneous coronary intervention (PCI) is important for preventive measures. The objective of the research is to develop an affordable way to determine the coagulation balance of blood plasma in patients with ischemic heart disease and PCI based on the clotting potential. Using the suggested coagulation index (CI), the indices of coagulation balance of 91 patients with coronary heart disease and PCI were determined, namely total hemostatic potential and fibrinolytic potential, their indices and index ratios, ie CIs. The results suggest that in 62.4% of the patients under investigation, a state of hypercoagulation is observed, which is always present in restenosis in the anamnesis and in patients with angina pectoris. Statistical processing of the study results was performed using methods of variational statistics using Student's t-test. The suggested CI allows the identification of high-thrombotic risk groups.*

Keywords: *ischemic heart disease, percutaneous coronary angioplasty, clotting potential, coagulation balance.*
