

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Дрожжин Е. В., Никитина Ю. В., Сидоркина О. Н., Федоров Д. А.

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры (628412, Сургут, проспект Ленина, 1). [e-mail: 247@yandex.ru](mailto:247@yandex.ru).

Поиск лабораторных критериев, позволяющих прогнозировать вероятность ретромбозов у больных с критической ишемией нижних конечностей, остается актуальной задачей сосудистой хирургии. Нами проведено исследование фибринолитической системы гемостаза, до и после лечения, у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, поделенных на три группы в зависимости от вида послеоперационного консервативного лечения. До лечения были выявлены патологические уровни t-PA, PAI-1, D-димера и РФМК. При этом плазминоген, PAP, TAFI и фибринолиз остаются в пределах нормальных значений. После лечения выявлена разнонаправленная динамика вышеперечисленных показателей. Согласно полученным лабораторным данным проводимое лечение недостаточно эффективно в плане прогнозирования ретромбоза: остаются патологически высокими значения D-димера и РФМК во всех трех группах после лечения.

Ключевые слова: гемостаз, ишемия, фибринолитическая система.

DYNAMIC CHANGES IN THE FIBRINOLYTIC SYSTEM OF HEMOSTASIS IN WITH SYNDROME OF CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Drozhzhin E. V., Nikitina Y. V., Sidorkina O. N., Fedorov D. A.

Surgut State University, Khanty-Mansiysk. Medical Institute, Surgut, Russia.

Search laboratory criteria predicting the probability retromboz in patients with critical lower limb ischemia remains an urgent task of vascular surgery. We investigated the fibrinolytic system of hemostasis, before and after treatment in patients with critical ischemia of the lower limbs, divided into three groups depending on the type of post-operative medical treatment. Before treatment revealed abnormal levels of t-PA, PAI-1, D-dimer, and SFMC. In this case, plasminogen, PAP, TAFI and fibrinolysis remain within the normal range. After treatment revealed volatile dynamics of the above indicators. According to the laboratory data the medicine was not effective in terms of prediction retromboz: remain abnormally high values of D-dimer, and SFMC in all the groups after treatment.

Keywords: hemostasis, ischaemia, the fibrinolytic system.

Введение

Нарушения в системе гемостаза являются одним из важнейших патогенетических факторов развития острых и хронических нарушений кровообращения при атеросклеротических поражениях магистральных сосудов нижних конечностей. У больных с критической ишемией этот фактор может оказывать существенное влияние на течение и прогноз заболевания и во многом определяет неудовлетворительные результаты реконструктивных операций на сосудистом русле, когда имеются предпосылки для рецидивирующего острого тромбоза шунтов. Это сопровождается увеличением количества повторных операций, вплоть до выполнения вынужденных ампутаций конечности. Для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с критической

ишемией требуется комплексный подход, основанный на учете имеющихся нарушений в системе гемостаза [3,4,6].

К сожалению, до настоящего времени нет единого взгляда на значимость тех или иных факторов риска и стандартизированных подходов к оценке величины тромбогенной опасности, поскольку невозможно определить в каждом клиническом случае их критичность. В публикациях различных авторов делаются акценты на особенностях оперативного вмешательства и применяемого наркоза либо на детализацию преимущественно приобретенных факторов риска [1,5,7].

Стандартом профилактики послеоперационных тромбозов у больных с окклюзионными процессами артериального русла в настоящее время является использование антикоагулянтов прямого действия. Их применение снижает частоту ретромбозов, однако, для достижения максимальной эффективности и безопасности профилактики необходим учет выраженности и коррекции нарушений в свертывающей-противосвертывающей и фибринолитической системах.

Как известно, активация системы гемостаза, потенциально способная привести к развитию тромбоза, сопровождается появлением в крови специфических маркеров, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови. С учетом современных представлений о гемостазе и появления новых, более чувствительных лабораторных исследований, в одном из недавних международных руководств выделяются следующие маркеры тромбообразования, возникающие в естественных условиях:

- Коагуляционный гемостаз: Активированный фактор VII (Ф-VIIф), комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагмент протромбина 1+2 (FP1+2), фрагмент, освобождающийся после активации протеина С, продукты активации факторов IX и X.
- Фибринолиз: Тканевой активатор плазминогена (tPA), Ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), Плазминоген, Комплекс плазмин-антиплазмин (РАР), Продукты распада фибриногена и фибрина (FDP), Растворимые фибрин-мономерные комплексы или растворимый фибрин (SFMS, SF), Д-димеры (D-dimer).
- Тромбоциты: β-тромбомодулин, тромбоцитарный фактор 4 (TF4), тромбоксан A2 (TxA2), растворимый P-селектин, мембранные маркеры CD62, CD63.
- Лейкоциты: моноциты, тканевой фактор (TF), фактор ткани S, нейтрофилы, мембранный маркер CD11b, эластаза, миелопероксидаза.
- Эндотелий: тромбомодулин, фактор Виллебранда (fW), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), SE-селектин, S-МСАМ и s-ICAM-1, Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI).

В проведенном нами исследовании взята группа тестов, характеризующая фибринолиз и частично эндотелий.

Так, у пациентов с заболеваниями как коронарных, так и периферических артерий содержание Д-димера – продукта деградации фибрина – коррелирует с выраженностью атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых осложнений [2,7].

Цель исследования

Определить ведущие лабораторные критерии нарушений в системе гемостаза (в частности – системы фибринолиза) с целью профилактики ретромбозов зон реконструкции у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей и наметить пути их коррекции.

Материалы и методы

Исследование проводилось 112 пациентам с критической ишемией нижних конечностей, поступивших в сосудистое отделение МБУЗ «КГБ№1» г. Сургута.

Лабораторная диагностика проводилась на базе КДЛ больницы до и после лечения.

В зависимости от проводимого консервативного лечения больные делились на три группы:

1 группа: пациенты, получавшие в послеоперационном периоде – аспирин, пентоксифиллин, реополиглюкин.

2 группа: пациенты, получавшие в послеоперационном периоде – аспирин, плавикс, пентоксифиллин, реополиглюкин.

3 группа: пациенты, получавшие в послеоперационном периоде – аспирин, плавикс, гепарин, пентоксифиллин, реополиглюкин.

Мужчин было обследовано 98, женщин 14. Возраст от 40 до 65, в среднем 52,5 лет. Из них у 52 больных была 3 степень и у 60 больных – 4 степень заболевания по А. В. Покровскому.

У всех больных выполнена операция бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава аллотрансплантатом.

В данном материале представлено исследование фибринолитической системы:

1.1. Фибринолитическая (плазминовая) система: плазминоген, XIIa-зависимый фибринолиз, тканевой активатор плазминогена (t-PA).

1.2. Ингибиторная система фибринолиза:

- Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI).
- Ингибитор активации плазминогена I типа (PAI-1).
- Комплекс плазмин- α 2-антиплазмин.

1.3. Маркеры активации системы гемостаза:

- тромбинемия – РФМК;
- конечный продукт свертывания и фибринолиза – Д-димер.

В работе использовалось следующее оборудование:

- анализатор для исследования системы гемостаза: «СА-1500» («Сисмекс», Япония);
- комплект оборудования для исследований методом ИФА: «Мультискан» («ТермоЭлектрон», Финляндия), вошер «FLEXIWASH», шейкер термостатирующий ST-3.
- Методом ИФА выполнялись следующие виды исследований: тромбомодулин, t-PA, PAI-1, TAFI, ПАП. Использовались реактивы: «Human CD141 ELISA» (BCM Diagnostics», Франция), «TECHNOZYM t-PA EDTA ELISA Kit 96Т» («Technoclone», Австрия), «TECHNOZYM PAI-1 EDTA ELISA Kit» («Technoclone», Австрия), IMUCLONE TAFI ELISA kit (ELISA for the quantitation of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) – «American diagnostica inc»(США), «TECHNOZYM PAP COMPLEX ELISA Kit» («Technoclone», Австрия). Для исследований использовалась плазма (пробирки с цитратом натрия).
- На анализаторе системы гемостаза «СА-1500» определение Д-димера. Использовались реактивы «Сименс». Для исследований использовалась плазма (пробирки с цитратом натрия).
- Дополнительные тесты: РФМК, ХПа-зависимый фибринолиз выполнялись с применением реактивов отечественного производства «Технология стандарт» (Россия). Использовалась плазма (пробирки с цитратом натрия).

Для выполнения исследований забиралась кровь из локтевой вены натощак в вакуумные одноразовые пробирки. Условия взятия, транспортировки, первичной обработки образцов проводились согласно требований ГОСТ Р 53079.4-2008 «Обеспечение качества клинических лабораторных исследований», часть 4 – правила ведения преаналитического этапа.

Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.1 с учетом распределения признаков в группах. Проверка проводилась по показателям асимметрии и эксцесса, а также более точно по тесту Колмогорова – Смирнова и χ^2 -критерию. В случае нормального распределения для сравнения признаков до и после лечения использовали t-критерий Стьюдента и парный коэффициент корреляции Пирсона, если признаки не подчинялись нормальному закону распределения, то использовали непараметрический тест Вилкоксона и ранговый коэффициент корреляции Кендалла.

Результаты и их обсуждение

Из табл. 1,2,3 видно, что во всех трех группах до лечения наблюдается патологически низкий уровень t-PA, при патологически высоком уровне PAI-1, D-димера и РФМК.

Таблица 1

Данные лабораторных исследований в 1 группе

Показатели	Нормальные значения (ед.измер.)	1 группа				
		до лечения	после лечения	значение р	корреляция	значение р
плазминоген	75-150 (%)	120,84±2,57	113,81±3,06	0,079	0,055	0,749
t-PA	2,0-8,0 (нг/мл)	1,09±0,05	1,9±0,08	0,000	0,194	0,257
РАI-1	7,0-43,0(нг/мл)	51,90±3,92	41,32±4,37	0,039	0,299	0,077
РАР	0-514,0(нг/мл)	59,91±3,51	55,03±2,06	0,073	0,663	0,000
ТАFI	40,0-250,0(%)	99,59±2,60	96,52±3,69	1,117	0,871	0,000
ХIIа-зависимый фибринолиз	4,0-12,0(минуты)	8,72±0,55	10,90±0,55	0,003	0,225	0,187
Д-димер	64,0-246,0(мкг/л)	789,67±74,06	1107,50±116,19	0,011	0,294	0,082
РФМК	0-4,0(мг%)	10,00±0,95	9,72±0,53	0,705	0,65	0,000

Таблица 2

Данные лабораторных исследований во 2 группе

Показатели	Нормальные значения (ед.измер.)	2 группа				
		до лечения	после лечения	значение р	корреляция	значение р
плазминоген	75-150 (%)	123,54±3,01	118,82±2,69	0,012	0,460	0,004
t-PA	2,0-8,0 (нг/мл)	1,02±0,08	1,94±0,09	0,000	-0,234	0,157
РАI-1	7,0-43,0(нг/мл)	50,34±6,02	39,14±4,10	0,091	0,233	0,159
РАР	0-514,0(нг/мл)	55,10±3,2	53,25±3,09	0,609	0,366	0,024
ТАFI	40,0-250,0(%)	91,74±2,40	85,39±2,79	0,021	0,491	0,002
ХIIа-зависимый фибринолиз	4,0-12,0(минуты)	9,76±1,20	9,93±0,86	0,871	0,489	0,002
Д-димер	64,0-246,0(мкг/л)	679,66±56,48	978,18±88,12	0,003	0,220	0,184
РФМК	0-4,0(мг%)	9,22±0,72	10,22±0,81	0,225	0,440	0,006

Таблица 3

Данные лабораторного исследования в 3 группе

Показатели	Нормальные значения (ед.измер.)	3 группа				
		до лечения	после лечения	значение р	корреляция	значение р
плазминоген	75-150 (%)	127,34±2,54	123,99±1,93	0,097	0,643	0,000
t-PA	2,0-8,0 (нг/мл)	1,19±0,08	2,77±0,27	0,000	0,192	0,247
РАI-1	7,0-43,0(нг/мл)	50,30±6,65	38,31±3,71	0,070	0,339	0,037
РАР	0-514,0(нг/мл)	52,90±3,27	51,55±3,03	0,691	0,432	0,007
ТАFI	40,0-250,0(%)	87,55±2,22	90,93±3,07	0,266	0,397	0,014
ХIIа-зависимый фибринолиз	4,0-12,0(минуты)	9,00±0,86	10,90±0,89	0,079	0,276	0,093
Д-димер	64,0-246,0(мкг/л)	713,68±62,44	560,74±48,78	0,056	0,044	0,794
РФМК	0-4,0(мг%)	8,75±0,71	9,33±0,74	0,530	0,206	0,215

Показатели: плазминоген, РАР, ТАFI и фибринолиз находятся в рамках нормы во всех трех группах.

После проведенного консервативного лечения наблюдается следующая динамика: РАI-1 пришел в норму во всех трех группах. t-PA в первой и второй группе в процессе лечения увеличился, но также оставался ниже нормы и лишь в третьей группе увеличился до уровня нормальных показателей. D-димер в процессе лечения в первой и второй группе еще повысился от первоначально высокого уровня, а в третьей группе снизился, но в рамках патологически высоких показателей. РФМК меняется разнонаправлено, но при этом остается патологически высоким.

Выводы

В результате проведенного исследования выяснилось, что показательными лабораторными данными, характеризующими систему фибринолиза при критической ишемии нижних конечностей, до лечения являются: t-PA, РАI-1, D-димер и РФМК. Другие изученные показатели: РАР, ТАFI, ХIIа-зависимый фибринолиз остаются в пределах нормы, несмотря на наличие заболевания.

В процессе лечения по двум патологически измененным параметрам наблюдается положительная динамика. Причем, если РАI-1 во всех трех группах снижается до

нормальных значений, то t-PA в первых двух повышается, но не до нормы, и лишь в третьей группе приходит к нормальным значениям.

По Д-димеру отмечается отрицательная динамика, наименее выраженная в третьей группе, где отмечается тенденция к снижению.

Таким образом, наиболее оптимальное лечение представлено в третьей группе пациентов: снижение PAI-1 и повышение t-PA до нормальных значений. Но примененное лечение недостаточно эффективно, т.к. остаются патологически повышенными Д-димер и РФМК, что говорит о неблагоприятном прогнозе по ретромбозу у данных пациентов.

Список литературы

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. – 235 с.
2. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., 2005. – 356 с.
3. Заболевания периферических артерий / Под ред. Э.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; пер. с англ. под ред. М. В. Писарева. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. – 224 с.
4. Момот А. П. «Патология гемостаза». СПб.: ФормаТ, 2006. – 265 с.
5. Doweik L. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. / L. Doweik, T. Maca, M. Schillinger, A. Budinsky, S. Sabeti, E. Minar // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2003. – Vol. 4, № 26. – P. 381-386.
6. Tataru M. C. Dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction / M. C. Tataru, J. Heinrich, R. Junker // Eur. Heart. J. – 2002. – № 20. – P. 1493-1502.
7. Yarnell J. Lifestyle and Hemostatic Risk factors for Ischemic Heart Disease. / J. Yarnell, P. Sweetnam, A. Rumley, G. Lowe // The Caerphilly Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – № 20. – P. 271-279.

Рецензенты:

Гирш Я. В., д.м.н. профессор кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО - Югры», г. Сургут.

Мещеряков В. В., д.м.н., профессор кафедры детских болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО - Югры», г. Сургут.

