

## ОСОБЕННОСТИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Гульчагра Ханифовна Мирсаева, Наталья Николаевна Мирончук\*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-716

**Цель.** Изучить особенности коагуляционной и антикоагулянтной систем гемостаза у больных с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза (по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов) и определить наиболее информативный метод диагностики нарушений гемостаза.

**Методы.** Обследованы 82 пациента с хронической сердечной недостаточностью с Q-инфарктом миокарда в анамнезе, фракцией выброса левого желудочка по Симпсону менее 50%. Возраст больных 54,0 [50,0–64,0] года. Сформирована контрольная группа из 30 условно здоровых человек. Больные разделены на две группы: первая – больные с I-II функциональным классом (n=57), вторая – больные с III-IV функциональным классом (n=25). В плазме крови определяли индекс активированного парциального тромбопластинового времени, протромбин, международное нормализованное отношение, фибриноген, гепарин-кофакторную активность антитромбина, D-димер.

**Результаты.** В общей группе больных среди изученных показателей только содержание D-димера и гепарин-кофакторная активность антитромбина отличались от контрольных значений. Концентрация D-димера у больных в целом составляла 0,2 [0,2–0,4] мг/л против 0,2 [0,2–0,2] мг/л в контроле (p=0,000064). Явный дефицит гепарин-кофакторной активности антитромбина в группе больных выявлен не был, но её значения 90,5 [82,7–100,4]% были ниже, чем в контроле – 102 [90,0–104,0]% (p=0,0068). При разделении больных на подгруппы выделены показатели (протромбин, международное нормализованное отношение, D-димер), изменяющиеся с ростом функционального класса. Наименьшие значения протромбина выявлены у пациентов с III-IV функциональным классом, наибольшие – у больных с I-II функциональным классом. Концентрация D-димера в плазме увеличивалась с ростом функционального класса хронической сердечной недостаточности (p<sub>1-2</sub>=0,0065).

**Вывод.** Хроническая сердечная недостаточность способствует протромботическим изменениям гемостаза, выраженность изменений усиливается с увеличением функционального класса; среди использованных тестов D-димер – наиболее чувствительный маркер активации гемостаза, целесообразно его включение в базисную коагулограмму у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гемостаз, D-димер.

## FEATURES OF COAGULATION HEMOSTASIS AND ANTICOAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE

G.Kh. Mirsaeva, N.N. Mironchuk

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Aim.** To study the features of coagulant and anticoagulant systems in patients with various functional classes of congestive heart failure secondary to coronary heart disease (according to New York Heart Association criteria) and to determine the most informative method for diagnosing the hemostasis disorders.

**Methods.** 82 patients with congestive heart failure, who had previously survived myocardial infarction with Q-wave formation, and left ventricle ejection fraction (by Simpson) less than 50%, were included. Average age was 54.0 [50.0–64.0] years. Control group of 30 healthy people was formed. All patients were allocated to two groups. 1<sup>st</sup> group included patients with I-II functional class of congestive heart failure (n=57), 2<sup>nd</sup> group – patients with III-IV functional class of congestive heart failure (n=25). Activated partial thromboplastin time, prothrombin and fibrinogen levels, international normalized ratio, heparin cofactor activity of antithrombin, D-dimer level were measured in blood serum.

**Results.** Only D-dimer level and heparin cofactor activity of antithrombin were changed in the main group compared to the controls. D-dimer level in patients of the general group was 0.2 [0.2–0.4] mg/L versus 0.2 [0.2–0.2] mg/L in control group (p=0.000064). There was no obvious deficit of heparin cofactor activity of antithrombin in patients with congestive heart failure, but the values were lower in the main group – 90.5 [82.7–100.4]% compared to the control group – 102 [90.0–104.0]% (p=0.0068). In subgroups, there were indicators (prothrombin, international normalized ratio, D-dimer) that changed according to the functional class. The lowest values of prothrombin were found in patients with III-IV functional class, the highest – in patients with I-II functional class. Indicators (prothrombin, INR, D-dimer) which changing with the growth of CHF FC were identified by separating the patients into subgroups. FC, the largest – in patients with FC I-II. Serum D-dimer level increased in accordance with congestive heart failure functional class (p<sub>1-2</sub>=0.0065).

**Conclusion.** Congestive heart failure contributes to prothrombotic changes in hemostasis. The severity increases with increasing congestive heart failure functional class. D-dimer is the most sensitive marker of hemostasis activation at congestive heart failure. This parameter should be included in the routine hemostasis testing in patients with congestive heart failure.

**Keywords:** chronic heart failure, hemostasis, D-dimer.

Увеличение смертности на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлено множеством причин, и одна из

них – тромбоемболические и тромботические эпизоды, которые возникают с частотой от 1,6 до 15% в зависимости от тяжести сердечной недостаточности. Доказательными исследованиями SOLVD, SAVE, V-HeFT,

Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и лиц контрольной группы

Показатели	Больные ХСН, n=82	Контрольная группа, n=30
Возраст, годы*	54,0 [50,0–64,0]	54,0 [51,0–61,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2**</sup>	27,5 [24,7–30,4]	26,4 [24,1–28,4]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	74 (90%)	0
Стаж артериальной гипертензии, годы	10,0 [6,0 – 20,0]	0
ФК ХСН (NYHA), абс. (%):		
I	12 (15%)	0
II	45 (55%)	
III	20 (24%)	
IV	5 (6%)	
Сумма баллов по ШОКС, баллы	4 [2–6]	0
Медикаментозная терапия, абс. (%):		
- ингибиторы АПФ	45 (55%)	
- β-адреноблокаторы	59 (72%)	
- ацетилсалициловая кислота	63 (77%)	0
- диуретики	16 (20%)	
- сердечные гликозиды	4 (5%)	
- статины	30 (37%)	
Постоянная форма фибрилляции предсердий, абс. (%)	7 (9%)	0
Фракция выброса ЛЖ, %***	43 [40–45]	62 [59–64]
Индекс массы миокарда, г/м <sup>2***</sup>	150,3 [118,6–177,6]	90,57 [85,47–106,01]

Примечание: уровень статистической значимости ( $p < 0,05$ ) \* $p=0,36$ , \*\* $p=0,09$ , \*\*\* $p=0,0000001$ ; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ЛЖ – левый желудочек.

PREVENT, MEDENOX, ПРОСТОП было установлено, что тромбоземболии в случае лёгкой и среднетяжёлой ХСН регистрировались в течение года у 1,6–2,5% больных, а в случае тяжёлой – у 5–14,5% [5]. В свете этого у пациентов с сердечной недостаточностью особую значимость приобретают исследования системы гемостаза и разработка диагностических методов, благодаря которым возможно своевременное выявление протромботических изменений.

Цель исследования – изучить особенности состояния коагуляционной и антикоагулянтной систем гемостаза у больных с различными функциональными классами (ФК) по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) ХСН ишемического генеза и определить наиболее информативный метод диагностики нарушений гемостаза.

В одномоментное обсервационное исследование, проведённое на базе терапевтических отделений МБУЗ «Городская клиническая больница №5 г. Уфы» в 2011–2013 гг., были включены 82 пациента с ХСН ишемического генеза и 30 условно здоровых человек. У всех участников была выполнена комплексная оценка клинического состояния, эхокардиографических характерис-

тик, показателей гемостазиограммы.

В группу исследования отбирали пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёвших в прошлом (за 6 мес и более до обследования) Q-инфаркт миокарда. Обязательным условием было наличие у них систолической дисфункции (снижение фракции выброса левого желудочка по Симпсону менее 50%) [8].

Критериями исключения были возраст старше 70 лет, приём антикоагулянтов, острый коронарный синдром в течение последних 2 мес перед обследованием, кардиохирургическое лечение в анамнезе (в том числе стентирование и шунтирование коронарных артерий), а также аутоиммунные, эндокринные, онкологические заболевания, острые воспалительные процессы и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения.

В зависимости от ФК ХСН (по NYHA) больные были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с I и II ФК (n=57), во вторую – пациенты с III и IV ФК (n=25). Анализ всех исследуемых характеристик был выполнен как в общей группе больных, так и в подгруппах.

Коагуляционное звено гемостаза исследовали, определяя протромбин по Квику,

Сравнительная оценка отдельных показателей общего и биохимического анализов крови у обследованных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза и лиц контрольной группы

Показатели	Контроль, n=30	Больные ХСН, n=82	Первая подгруппа – пациенты с ХСН I-II ФК, n=57	Вторая подгруппа – пациенты с ХСН III-IV ФК, n=25
Гемоглобин, г/л	143 [137-153]	134 [124-148] $p_{\text{общ-к}}=0,0054$	138 [131-150] $p_{\text{к-1}}=0,2722$ $p_{1-2}=0,0038$	126 [109-139] $p_{\text{к-2}}=0,0015$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,98 [4,54-5,23]	4,58 [4,26-4,88] $p_{\text{общ-к}}=0,0023$	4,59 [4,37-4,96] $p_{\text{к-1}}=0,0040$ $p_{1-2}=0,2909$	4,57 [4,0-4,99] $p_{\text{к-2}}=0,0073$
Гематокрит, %	44 [41-45]	40 [37-44] $p_{\text{общ-к}}=0,0020$	41 [39-45] $p_{\text{к-1}}=0,0557$ $p_{1-2}=0,0299$	39 [33-42] $p_{\text{к-2}}=0,0006$
Общий белок, г/л	69 [68-73]	71 [69-75] $p_{\text{общ-к}}=0,1740$	72 [70-76] $p_{\text{к-1}}=0,0162$ $p_{1-2}=0,0064$	70 [66-73] $p_{\text{к-2}}=0,5248$
Холестерин, ммоль/л	4,9 [4,2-5,2]	5,0 [4,1-5,8] $p_{\text{общ-к}}=0,3488$	5,4 [4,7-6,3] $p_{\text{к-1}}=0,0195$ $p_{1-2}=0,0011$	4,1 [3,6-5,1] $p_{\text{к-2}}=0,0592$

Примечание: уровень статистической значимости для  $p_{\text{общ-к}} < 0,05$ , для  $p_{\text{к-1}}$ ,  $p_{\text{к-2}}$ ,  $p_{1-2} < 0,017$ , где  $p_{\text{общ}}$  – группа больных ХСН в целом,  $p_{\text{к}}$  – контроль,  $p_1$  – первая подгруппа больных,  $p_2$  – вторая подгруппа больных; ФК – функциональный класс.

международное нормализованное отношение (МНО), индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и фибриноген на коагулометре «Астра» с помощью реактивов фирмы «Технология-Стандарт». На основании измерений гепарин-кофакторной активности анти-тромбина методом хромогенных субстратов оценивали состояние антикоагулянтной системы. Об интенсивности фибринолиза судили по концентрации D-димера в плазме крови, используя полуколичественный метод латексной агглютинации с визуальной оценкой результатов набором «BC® D-Dimer» фирмы «Dade Behring».

Статистическая обработка полученных данных была выполнена непараметрическими методами в программе Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Результаты исследования представлены медианой и интерквартильным размахом. Различия между двумя группами оценивали по критерию Манна-Уитни. При сопоставлении нескольких групп применяли ранговый метод Краскела-Уоллиса с учётом поправки Бонферрони. Корреляционные связи между исследуемыми характеристиками анализировали по коэффициенту корреляции Спирмена.

Основные клиничко-демографические характеристики обследованных пациентов отражены в табл. 1. Среди обследованных больных преобладали лица со II и III ФК

ХСН по NYHA. У большей части пациентов выявлялись эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда, преимущественно лёгкое снижение систолической функции левого желудочка, а также артериальная гипертензия в анамнезе.

Пациенты с ХСН получали стандартную терапию ХСН и ишемической болезни сердца. Наиболее часто употребляемыми медикаментозными средствами были ацетилсалициловая кислота (аспирин, 77% больных),  $\beta$ -адреноблокаторы (72% больных) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (55% больных). У 7 больных с высокими ФК ХСН (III ФК – 4 человека, IV ФК – 3 человека) была диагностирована постоянная форма фибрилляции предсердий, эти люди на момент включения в исследование не получали антикоагулянтов. После взятия образцов крови для изучения гемостазиограммы им был назначен варфарин и подобрана его индивидуальная дозировка.

Итоги сравнительного анализа отдельных лабораторных показателей у больных и лиц контрольной группы представлены в табл. 2. Иллюстрацией вероятных дистрофических изменений во внутренних органах, прежде всего в печени, у больных с высокими ФК ХСН стали более низкие значения общего белка и холестерина по сравнению с пациентами с I-II ФК ХСН. Кроме того, по

**Сравнительная оценка показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем у обследованных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза и лиц контрольной группы**

Контроль, n=30	Больные ХСН в целом, n=82	Первая подгруппа – пациенты с ХСН I-II ФК, n=57	Вторая подгруппа – пациенты с ХСН III-IV ФК, n=25	Контроль, n=30
Индекс АПТВ, ед.	1,14 [1,05-1,32]	1,15 [1,01-1,29] $p_{\text{общ-к}}=0,5719$	1,11 [0,99-1,31] $p_{1-2}=0,92$ $p_{1-к}=0,64$	1,16 [1,03-1,24] $p_{2-к}=0,58$
Протромбин по Квику, %	111,7 [91-121,9]	111,1 [92,8-122,1] $p_{\text{общ-к}}=0,5089$	116,6 [101,5-133,5] $p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-к}=0,0595$	91,0 [85,9-109,6] $p_{2-к}=0,062$
МНО, ед.	0,91 [0,87-0,98]	0,93 [0,89-0,98] $p_{\text{общ-к}}=0,4492$	0,90 [0,88-0,95] $p_{1-2}=0,0009$ $p_{1-к}=0,7169$	0,99 [0,94-1,02] $p_{2-к}=0,0085$
Фибриноген, г/л	2,5 [2,0-3,2]	2,9 [2,2-3,8] $p_{\text{общ-к}}=0,0732$	2,9 [2,2-3,9] $p_{1-2}=0,94$ $p_{1-к}=0,0903$	2,9 [2,5-3,5] $p_{2-к}=0,16$
Гепарин-кофакторная активность антитромбина, %	102 [90,0-104,0]	90,5 [82,7-100,4] $p_{\text{общ-к}}=0,0068$	91,2 [82,1-100,3] $p_{1-2}=1,0$ $p_{1-к}=0,0108$	90,0 [82,7-100,4] $p_{2-к}=0,0324$
D-димер, мг/л	0,2 [0,2-0,2]	0,2 [0,2-0,4] $p_{\text{общ-к}}=0,000064$	0,2 [0,2-0,4] $p_{1-2}=0,0065$ $p_{1-к}=0,0006$	0,4 [0,2-1,2] $p_{2-к}=0,000008$

Примечание: уровень статистической значимости для  $p_{\text{общ-к}} < 0,05$ , для  $p_{к-1}$ ,  $p_{к-2}$ ,  $p_{1-2} < 0,017$ , где  $p_{\text{общ}}$  – группа больных ХСН в целом,  $p_{к}$  – контроль,  $p_{1}$  – первая подгруппа больных,  $p_{2}$  – вторая подгруппа больных; ФК – функциональный класс; АПТВ – активированное парциальное тромбoplastинное время; МНО – международное нормализованное отношение.

мере роста ФК ХСН у обследованных больных было выявлено уменьшение концентрации гемоглобина в крови.

Изучая гемостазиологические показатели у больных ХСН ишемического генеза в целом и у лиц контрольной группы (табл. 3), было установлено, что индекс АПТВ, протромбин по Квику, МНО в обеих группах не выходили за рамки референсных значений и при парном сопоставлении существенно не отличались друг от друга.

Концентрация фибриногена более 4 г/л была обнаружена у 13 человек, 6 из них имели II ФК ХСН, 7 – III ФК ХСН. В контрольной группе только у 1 человека этот показатель превосходил верхнюю границу референсного интервала. Тем не менее, для фибриногена статистически значимых различий по результатам сравнительного анализа между группой больных ХСН в целом и лицами контрольной группы установлено не было ( $p_{\text{общ-к}}=0,0732$ ).

У 28 пациентов общей группы концентрация D-димера превышала верхнюю границу нормальных значений, в контрольной группе таких отклонений не вы-

явлено. Величина D-димера у больных в целом статистически значимо превосходила уровень показателя в контрольной группе ( $p_{\text{общ-контр}}=0,000064$ ). Данный факт указывает на активацию фибринолиза у пациентов с сердечной недостаточностью и служит косвенным доказательством предшествующей ей тромбемии.

Изучение антикоагулянтной системы посредством измерения гепарин-кофакторной активности антитромбина, несмотря на отсутствие её явного дефицита у исследуемых, продемонстрировало более низкие значения показателя в общей группе больных по сравнению с контролем ( $p_{\text{общ-контр}}=0,0068$ ).

То обстоятельство, что система гемостаза представляет собой сложный многоуровневый механизм с взаимной регулировкой звеньев по принципу «сдержек и противовесов», позволяет вести речь об имеющихся у больных ХСН протромботических изменениях – дисбалансе с преобладанием активации коагуляционного гемостаза, угнетении антикоагулянтной системы и компенсаторной активации фибринолиза.

Разделение больных на группы в зависи-

мости от ФК ХСН сделало возможным выделение показателей (протромбин по Квику, МНО, D-димер), изменяющихся с ростом ФК. Наименьшие значения протромбина выявлялись у пациентов с III-IV ФК, наибольшие — у больных с I-II ФК. Содержание протромбина в группе контроля было больше, чем у пациентов с III-IV ФК, но меньше, чем с I-II ФК. Для МНО итоги анализа были противоположными. Концентрация D-димера в плазме увеличивалась с ростом ФК ХСН (для D-димера  $p_{1-2}=0,0065$ ). Таким образом, более высокий коагуляционный потенциал, имевшийся у больных с I-II ФК ХСН, снижался и сменялся тенденцией к гипокоагуляции при прогрессировании сердечной недостаточности до III-IV ФК. Эти изменения у более тяжёлых больных были обусловлены, вероятно, уменьшением синтеза факторов протромбиназного комплекса в печени и интенсификацией хронического внутрисосудистого свёртывания крови.

Итоги корреляционного анализа, выполненного в общей группе больных ХСН ( $n=82$ ), представлены ниже. Было установлено, что возраст больных коррелировал с фракцией выброса левого желудочка ( $r=-0,28$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией D-димеров ( $r=0,33$ ,  $p=0,006$ ), уровнем протромбина ( $r=-0,33$ ,  $p=0,006$ ), МНО ( $r=0,27$ ,  $p=0,02$ ). ФК (NYHA) ХСН коррелировал с уровнем протромбина ( $r=-0,35$ ,  $p=0,001$ ), МНО ( $r=0,34$ ,  $p=0,002$ ), концентрацией D-димера ( $r=0,27$ ,  $p=0,015$ ).

С фракцией выброса левого желудочка коррелировали протромбин ( $r=0,35$ ,  $p=0,004$ ), МНО ( $r=-0,28$ ,  $p=0,026$ ).

С уровнем холестерина в сыворотке были взаимосвязаны протромбин ( $r=0,33$ ,  $p=0,0094$ ,  $n=82$ ), D-димер ( $r=-0,26$ ,  $p=0,0220$ ,  $n=82$ ), фибриноген ( $r=0,27$ ,  $p < 0,05$ ,  $n=82$ ).

Кроме того, установлены слабые положительные корреляции D-димера с клиническими симптомами, возникающими у больных при декомпенсации сердечной недостаточности, — с патологической прибавкой массы тела ( $r=0,29$ ,  $p=0,0084$ ), набуханием шейных вен ( $r=0,29$ ,  $p=0,0083$ ), распространённостью лёгочных хрипов ( $r=0,24$ ,  $p=0,0015$ ).

Результаты нашего исследования продемонстрировали неблагоприятное влияние сердечной недостаточности ишемического генеза на систему гемостаза. Выраженность установленных гемостазиологических изменений усиливалась с увеличением возраста пациентов, ростом ФК ХСН, углублением

метаболических расстройств.

По литературным данным, формированию протромботического статуса гемостаза у больных ХСН ишемического генеза способствует несколько факторов. Уменьшение величины сердечного выброса, снижение сократительной способности миокарда и наличие аневризм левого желудочка определяют замедление скорости кровотока [12]. Изменения свойств эндотелия сосудистой стенки и сосудистое ремоделирование увеличивают адгезию тромбоцитов и моноцитов к эндотелию [10]. Оксидативный стресс и нейрогормональная активация ведут к повышению вязкости крови, изменению коагуляционного потенциала крови, повышению агрегационной способности тромбоцитов [12].

Однако диагностика протромботических изменений на основании лишь базисных коагуляционных тестов, таких как АПТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, далеко не всегда возможна [1, 2]. И в нашем исследовании по названным ранее показателям мы не получили значимых различий между больными ХСН в целом и лицами группы контроля.

Доказательством активации плазменно-коагуляционного звена гемостаза при ХСН в нашей работе стали более высокие концентрации D-димеров в плазме и более низкая активность антитромбина в группе больных. Именно одновременное сосуществование двух этих феноменов позволяет говорить о наличии хронического диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови среди пациентов с ХСН, пусковым механизмом которого становится комплекс причин, описанных выше. Перманентное, но небольшое по интенсивности воздействие комплекса неблагоприятных факторов на систему свёртывания приводит к умеренной активации коагуляционного звена гемостаза и компенсаторной активации системы физиологических антикоагулянтов (в частности, плазменного антитромбина). Со временем постепенное истощение антикоагулянтной системы усугубляет риск тромботических эпизодов. Полученные нами результаты соответствуют выводам Е.Р. Панченко [6].

Активация коагуляционного гемостаза неразрывно сопряжена и с активацией системы фибринолиза, благодаря этому в плазме крови увеличивается количество продуктов протеолиза факторов свёртывания крови, в том числе D-димеров [2, 4]. Существуют данные, что концентрация D-димера прямо

пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина [7].

Мы не проводили сопоставления количественных результатов концентрации D-димера с итогами, полученными другими исследователями, учитывая отсутствие стандартизации между различными методиками определения D-димера в плазме. В нашей работе наиболее высокие его концентрации были обнаружены у больных с III–IV ФК ХСН, и распространённость повышенного уровня этого показателя среди больных общей группы составляла 34% (28 человек), в то же время она была более редкой, чем в исследовании, выполненном В.М. Шмелёвой и соавт. [9]. По их сообщениям, у 95% больных наблюдалось превышение нормальных значений концентрации D-димера в плазме. Эти существенные различия, возможно, объясняются старшим возрастом пациентов (от 65 до 87 лет, средний возраст  $73,2 \pm 1,8$  года), исследуемых В.М. Шмелёвой и соавт., и более тяжёлым их клиническим состоянием (все больные имели III и IV ФК ХСН по NYHA).

Зависимость концентрации D-димеров от тяжести течения ХСН и степени компенсации клинического состояния пациента нашла своё отражение в публикации Н.М. Воробьёвой [3]. В своей работе мы тоже выявили слабые корреляции уровня D-димера с объективной симптоматикой: патологической прибавкой массы тела, набуханием шейных вен и увеличением распространённости лёгочных хрипов, что характерно для нарастания декомпенсации сердечной недостаточности у больных.

Мы не обнаружили взаимосвязей концентрации D-димера с эхокардиографическими характеристиками, в частности с величиной фракции выброса левого желудочка. Однако у В. Jug и соавт. [11] есть указания на более высокие уровни D-димера у больных ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка относительно пациентов с сохранённой систолической функцией.

Установленная нами слабая положительная корреляция концентрации фибриногена с холестерином у исследуемых больных подчёркивает мультифакторный характер воздействий на коагуляционный гемостаз и влияние метаболических нарушений на активацию свёртывающей системы крови.

Усугубление гемостазиологических расстройств с ростом ФК ХСН было наглядно

продемонстрировано с помощью увеличения концентрации D-димера и уменьшения содержания протромбина в плазме у пациентов с более тяжёлыми ФК по NYHA. По-видимому, у больных ХСН с I–II ФК более высокие значения протромбина отражают активацию коагуляционного гемостаза на фоне имеющихся кардиоваскулярных заболеваний. Возвращение протромбина у пациентов с III–IV ФК ХСН на более низкий уровень — ещё более низкий, чем в контрольной группе, — следует расценивать не как позитивный знак, а как «сигнал бедствия», предположительно обусловленный сохраняющимся активным потреблением уже синтезированных факторов протромбиназного комплекса и уменьшением из синтеза *de novo* в печени на фоне дегенеративно-дистрофических расстройств.

Завершая обсуждение полученных результатов, следует сделать акцент на диагностической ценности маркера активации свёртывания и фибринолиза — D-димера. При определении D-димеров на их концентрацию не влияет ни примесь тромбоцитов в плазме, ни техника взятия крови. Период полувыведения D-димера составляет более 24 ч, поэтому он довольно долго персистирует в крови [1–3]. В нашем исследовании именно этот маркер лучше, чем какой-либо другой, отражал патологические изменения системы гемостаза, именно он коррелировал с характеристиками тяжести клинического состояния и признаками декомпенсации ХСН, возрастом пациентов, ФК сердечной недостаточности, метаболическими нарушениями.

## ВЫВОДЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза влечёт за собой в системе гемостаза комплекс изменений протромботической направленности. Эти изменения характеризуются умеренным уменьшением активности антикоагулянтной системы, а также наличием гиперкоагуляционного синдрома у больных с I–II функциональным классом и тенденцией к гипокоагуляции с компенсаторной активацией фибринолиза у пациентов III–IV функционального класса.

2. Учитывая недостаточную информативность базовых коагулологических тестов, необходимо применение дополнительных методик для своевременной диагностики описанных выше изменений. В такой ситуации определение концентрации D-димера

в плазме у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза позволит точнее охарактеризовать состояние свёртывающей системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. Претромботические состояния. Тромбоз и его профилактика. – М.: Зеркало-М, 1999. – 297 с. [Baluda V.P., Baluda M.V., Gol'dberg A.P. *Pretromboticheskie sostoyaniya. Tromboz i ego profilaktika.* (Pre-thrombotic events. Thrombosis and its prevention.) Moscow: Zerkalo-M. 1999; 297 p. (In Russ.)]

2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 289 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza.* (Diagnosis and controlled treatment of hemostasis disorders.) Moscow: Nyudiamed. 2008; 289 p. (In Russ.)]

3. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Повышение D-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбозомболических осложнений: с чем это связано и что делать? // Ангиол. и сосуд. хир. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 34–42. [Vorobjeva N.M., Panchenko E.P., Dobrovolskii A.B., Titaeva E.V. Elevated D-dimer in patients with cardiovascular diseases free from thromboembolic complications: what is it associated with and what has to be done? *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2010; 16 (4): 34–42. (In Russ.)]

4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза. – М., Тверь: Триада, 2005. – 227 с. [Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy sistemy gemostaza.* (Laboratory diagnosis of hemostasis disorders.) Moscow, Tver: Triada. 2005; 227 p. (In Russ.)]

5. Мареев В.Ю. ПРОФИЛАКТИКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРОТИВ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В РОССИИ (ПРОСТОР). Изучение эффективности клексана, назначаемого дополнительно к стандартной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью в стационарных условиях // Ж. сер. недостат. – 2006 – Т. 7, №2. – С. 88–92. [Mareev V.Yu. Prevention of thrombotic events in patients with congestive heart failure in Russia (PROSTOR study). The study of clexane effect administered in addition to

standard treatment in in-patients with congestive heart failure. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7 (2): 88–92. (In Russ.)]

6. Панченко Е.П. Особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания у больных с ишемической болезнью сердца с застойной недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 1981. – №8. – С. 50–55. [Panchenko E.P. Features of disseminated intravascular coagulation syndrome in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure. *Kardiologiya.* 1981; 8: 50–55. (In Russ.)]

7. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. – М.: Спорт и культура, 1999. – 464 с. [Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. *Trombozy v kardiologii.* (Thrombosis in cardiology.) Moscow: Sport i kul'tura, 1999. 464 p. (In Russ.)]

8. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 // Рос. кардиол. ж. – 2012. – №4 (102), прил. 3. – С. 1–68. [McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (14): 1787–1847.]

9. Шмельова В.М., Папаян Л.П., Силина Н.Н. и др. Активация системы гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью // Трансфузиология. – 2009. – Т. 10, №1–2. – С. 71–72. [Shmeleva V.M., Papayan L.P., Silina N.N. Activation of hemostasis system in patients with congestive heart failure. *Transfuziologiya.* 2009; 10 (1–2): 71–72. (In Russ.)]

10. Fisher D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, N 1. – P. 65–69.

11. Jug B., Vene N., Salobir B.G. et al. Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular function // *Int. Heart J.* – 2009. – Vol. 50, N 5. – P. 591–600.

12. Lip G.Y.H., Ponikowski P., Andreotti F. et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2012. – Vol. 14, N 7. – P. 681–695.

УДК 616.12-008.331.1: 616.831-005.1: 616.151.5: 616.155.291

**О НАРУШЕНИЯХ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Гульчагра Ханифовна Мирсаева<sup>1</sup>, Регина Айратовна Хакимова<sup>1\*</sup>, Ирина Радилловна Тимершина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

<sup>2</sup>Медицинский центр «МЕГИ», г. Уфа, Россия

Реферат

**Цель.** Проанализировать показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные сроки после перенесённого геморрагического инсульта.

**Методы.** Обследованы 82 пациента с артериальной гипертензией III стадии в динамике после перенесённого геморрагического инсульта. Изучали следующие показатели тромбоцитарного звена гемостаза: количество тромбоцитов, спонтанную агрегацию тромбоцитов; агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, коллагеном и ристомидином. Исследование проводили при поступлении до начала стандартной терапии и на момент выписки из клиники. Статистическую обработку данных проводили с использованием

DOI: 10.17750/KMJ2015722