

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ III СТАДИИ

Гульчагра Ханифовна Мирсаева, Регина Айратовна Хакимова*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Реферат

Цель. Оценка показателей антикоагулянтной и фибринолитической систем гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией III стадии в динамике после перенесённого геморрагического инсульта.

Методы. Обследованы 82 больных с артериальной гипертензией в различные периоды после перенесённого геморрагического инсульта. Изучали активность антитромбина III, суммарную фибринолитическую активность крови, содержание D-димеров, а также активность тканевого активатора плазминогена и уровень его антигена. Исследование проводили при поступлении до начала стандартной медикаментозной терапии и на момент выписки из клиники. Уровень антигена и показатель активности тканевого активатора плазминогена определяли однократно при поступлении в стационар. Статистическую обработку данных проводили с использованием интегрированного пакета Statistica 8 for Windows фирмы «StatSoft».

Результаты. У больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесённого геморрагического инсульта выявляются угнетение фибринолитической способности крови с развитием дисбаланса его компонентов, снижение концентрации и активности антитромбина III, активация маркёров фибринообразования. При этом наиболее чётко изменения прослеживаются у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде после перенесённого мозгового инсульта. В наблюдениях со сроком более года с момента геморрагического инсульта можно отметить тенденцию к нормализации данных показателей. Изучение уровней антигена и активности тканевого активатора плазминогена установило существенные изменения со стороны данных показателей. Анализ полученных результатов у всех больных с артериальной гипертензией вне зависимости от периода геморрагического инсульта выявил снижение содержания антигена тканевого активатора плазминогена с повышением его активности. После проведённого лечения в стационаре у пациентов состояние системы гемостаза характеризовалось тенденцией к улучшению показателей во всех изучаемых звеньях, но полной нормализации показателей на фоне проводимой терапии, тем не менее, не происходило.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют об активации внутрисосудистого свёртывания крови у больных с артериальной гипертензией, перенёвших геморрагический инсульт, что увеличивает риск развития повторных сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, система гемостаза, геморрагический инсульт, тканевой активатор плазминогена, антитромбин III.

ANTICOAGULANT AND FIBRINOLYTIC BLOOD SYSTEMS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION STAGE III

G.Kh. Mirsaeva, R.A. Khakimova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. To measure the indicators of the anticoagulant and fibrinolytic blood systems activity in patients with arterial hypertension after suffering a hemorrhagic stroke.

Methods. 82 patients with arterial hypertension were examined at different terms after suffering a hemorrhagic stroke. Antithrombin III activity, total blood fibrinolytic activity and D-dimer levels, as well as tissue plasminogen activator activity and antigen levels were studied. Patients were examined at admission before standard treatment initiation and at discharge. Tissue plasminogen activator activity and its antigen level were determined at admission. Statistical data processing was performed using Statistica 8 (StatSoft) integrated package for Windows.

Results. Inhibited fibrinolytic activity and an imbalance of its components, as well as reduced levels and activity of antithrombin III and signs of fibrin formation were revealed in patients with arterial hypertension stage III at different periods after suffering hemorrhagic stroke. Changes were most evident in early and late recovery periods after suffered cerebral stroke. Subsequent follow-up for over-a-year term after suffered cerebral stroke revealed a trend for normalization of these indicators. The study of tissue plasminogen activator activity and levels of its antigen showed significant changes in these parameters. Analysis of the obtained results for all patients with hypertension, regardless of the period of hemorrhagic stroke, showed the reduction of the antigen tissue plasminogen activator level and its increased activity. After in-patient treatment, there was a trend for improvement in all studied parameters without their complete normalization.

Conclusion. The results suggest an activation of intravascular clotting in patients with arterial hypertension who suffered a hemorrhagic stroke, increasing the risk for further cardiovascular complications.

Keywords: arterial hypertension, hemostatic system, hemorrhagic stroke, tissue plasminogen activator, antithrombin III.

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространённое сердечно-сосудистое заболевание, с которым встречается врач любой специальности [1]. С АГ связаны такие ос-

ложнения, как острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда, определяющие высокую смертность и инвалидизацию населения [13].

Важный фактор прогрессирования АГ, приводящий к частому возникновению

тромбогенных состояний, — нарушения в системе гемостаза. Именно эта биологическая многокомпонентная система, включающая взаимодействие стенки сосудов с клетками крови, свёртывающей и фибринолитической системами, ответственна за возникновение сосудистых катастроф [1].

В результате экспериментальных и клинических исследований установлено, что по мере прогрессирования АГ нарастает гиперкоагуляция крови [12] за счёт снижения антикоагуляционной активности [9] и депрессии фибринолиза [5, 14], что ещё больше усугубляет течение АГ и ведёт к увеличению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [8]. В этой связи проблеме нарушений свёртывания крови при АГ посвящён целый ряд фундаментальных работ [2, 4–6], что подчёркивает её актуальность.

Целью исследования было изучение антикоагулянтной и фибринолитической систем гемостаза у больных с АГ III стадии в динамике после перенесённого геморрагического инсульта (ГИ).

Обследованы 82 пациента с АГ III стадии в различные периоды после перенесённого ГИ, находившихся на стационарном лечении в клинической больнице №5 (г. Уфа). В их числе были 38 (46,34%) женщины и 44 (53,66%) мужчины. Большинство пациентов находились в возрастной группе от 45 до 65 лет, средний возраст больных составил 59,5 [53,0–65,5] года. Все пациенты имели верифицированный диагноз АГ III стадии с давностью заболевания более 5 лет, осложнённой ГИ.

Больные в зависимости от давности возникновения ГИ были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 28 пациентов, у которых с момента ГИ прошло от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период), вторую подгруппу — 29 пациентов с давностью ГИ от 6 мес до 1 года (поздний восстановительный период), в третью подгруппу вошли 25 пациентов в резидуальном периоде, у которых ГИ произошёл более 1 года назад. Обследуемые пациенты в подгруппах были сопоставимы по полу и возрасту, а также по продолжительности АГ.

Лечение пациентов проводили по схемам, рекомендованным Всероссийским научным обществом кардиологов (2004), в соответствии с медико-экономическими стандартами. Применяли препараты основных групп, вошедших в список жизненно важных лекарственных средств: диурети-

ки, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, препараты центрального действия. Также использовали средства, улучшающие метаболические процессы и кровоснабжение в головном мозге: пирацетам (ноотропил), актовегин, церебролизин, холина альфосцерат и др. Дезагрегантные препараты назначали всем больным.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой, у которых при повторных измерениях (по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения) и по данным анамнеза артериальное давление колебалось в пределах до 140/90 мм рт.ст., отсутствовали сопутствующие заболевания, влияющие на артериальное давление и систему гемостаза.

Активность физиологического антикоагулянта антитромбина III определяли методом хромогенных субстратов на анализаторе «Hitachi» (Япония) с использованием реагентов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия). Состояние системы фибринолиза исследовали путём определения суммарной фибринолитической активности крови по методу М.А. Котовшиковой и Б.И. Кузника (1962) в модификации Е.П. Иванова (1983). Уровень антигена и показатель активности тканевого активатора плазминогена (ТАП) определяли иммуноферментным методом ELISA Actibind t-PA с использованием набора реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия). Содержание D-димеров определяли методом латексной агглютинации с использованием моноклональных антител фирмы «Dade Behring» (Германия). Исследование проводили при поступлении до начала стандартной медикаментозной терапии и на момент выписки из клиники. Уровень антигена и показатель активности ТАП определяли однократно при поступлении в стационар.

Статистическую обработку данных проводили с использованием интегрированного пакета Statistica 8 for Windows фирмы «StatSoft». Сравнительные оценки показателей независимых выборок — контрольной группы и групп пациентов различных периодов — проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, с расчётом критерия H и уровня его статистической значимости (p). Значимость различий зависимых выборок (показатели до и после лечения) оценивали с использовани-

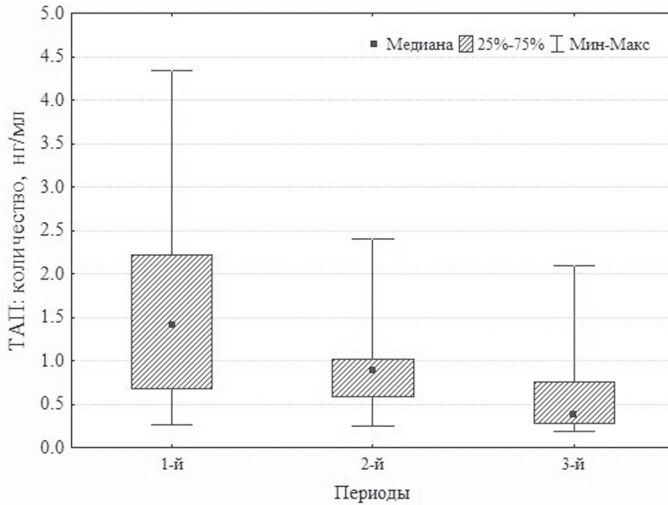


Рис. 1. Уровень антигена тканевого активатора плазминогена у больных с артериальной гипертензией в различные периоды после геморрагического инсульта; 1-й период – ранний восстановительный (от 1 до 6 мес); 2-й – поздний восстановительный период (от 6 мес до 1 года); 3-й – резидуальный период (более 1 года после перенесённого геморрагического инсульта).

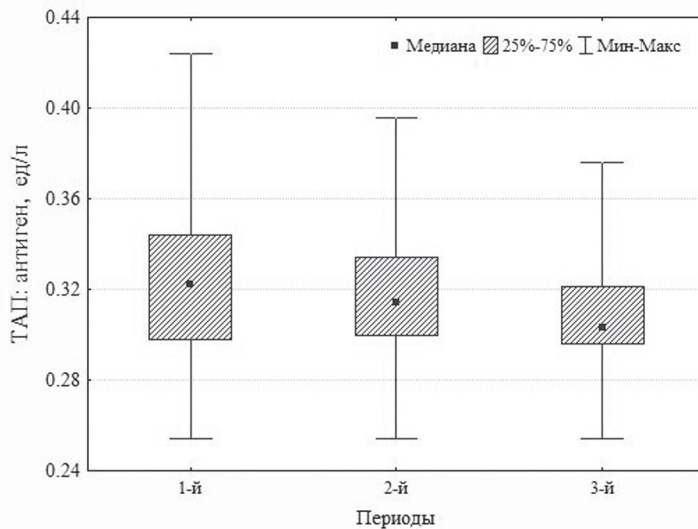


Рис. 2. Активность тканевого активатора плазминогена у больных с артериальной гипертензией в различные периоды геморрагического инсульта.

ем парного критерия Т Уилкоксона.

При изучении состояния антикоагулянтной и фибринолитических систем гемостаза у пациентов всех трёх подгрупп выявлены различия показателей с контролем. Более значимые изменения происходили в раннем восстановительном периоде ГИ.

Так, при исследовании основного естественного антикоагулянта антитромбина III установлено статистически значимое его снижение у пациентов первой подгруппы до 85,50% [75,0–92,0] ($p=0,001842$) при

контрольных значениях 96,0% [87,0–98,0]. При определении суммарной фибринолитической активности было выявлено статистически значимое снижение данного показателя до 12,50% [10,0–15,0] ($p=0,047226$), что свидетельствовало о дисбалансе анти- и прокоагуляционных механизмов. Указанные изменения у пациентов первой подгруппы происходили на фоне увеличения уровня D-димеров (конечных продуктов деградации поперечно сшитого фибрина плазмином), являющихся высокоинформативным

маркёром активации внутрисосудистого свёртывания крови и фибринолиза. Концентрация D-димеров превышала нормальные значения на 20% и составила 0,6 г/л [0,3; 1,2] ($p=0,000000$) при контроле 0,2 г/л [0,2–0,2].

У пациентов второй группы (поздний восстановительный период ГИ) концентрация антитромбина III была статистически значимо снижена по сравнению с контрольными значениями до 86,50% [74,5–92,0] ($p=0,022450$). Обнаружена тенденция к снижению фибринолитической активности до 13,0% [10,0–15,5] при контроле 15,0% [14,0–16,0], но значимых различий в сравнении с показателями контрольной группы не получено. Анализ результатов содержания D-димеров показал, что их уровень в плазме крови значительно превышал контрольные значения и у пациентов второй подгруппы и составил 0,35 г/л [0,20–1,0] ($p=0,000003$).

Изучение показателей антикоагулянтной и фибринолитической систем крови у больных третьей подгруппы в резидуальном периоде заболевания существенных различий не выявило. Можно лишь указать на статистически значимый, как и у пациентов первой и второй подгрупп, более высокий уровень содержания D-димеров, составившего у пациентов третьей подгруппы 0,5 г/л [0,20–0,65] ($p=0,000297$).

После проведённого в стационаре лечения у больных с АГ в различные периоды после перенесённого ГИ существенных отклонений изучаемых параметров от физиологической нормы системы гемостаза не обнаружено. Так, фибринолитическая активность крови у пациентов в раннем восстановительном периоде оставалась ниже нормальных значений, но с тенденцией к повышению. Статистически значимое увеличение содержания антитромбина III перед выпиской зарегистрировано у пациентов в позднем восстановительном периоде ГИ – до 91,0% [84,0–98,0] ($p=0,006631$), но при этом изменения не отличались от показателей группы контроля. В процессе лечения в стационаре отмечена тенденция к снижению концентрации D-димеров. У пациентов первой подгруппы эти значения составили 0,40 г/л [0,20–0,70], у обследуемых второй подгруппы – 0,20 г/л [0,20–0,50], третьей подгруппы – 0,20 г/л [0,20–0,35] при контрольных показателях 0,20 г/л [0,20–0,20]. Как видно из представленных данных, полной нормализации показателей на фоне проводимой терапии, тем не менее, не происходило.

Изучение уровней антигена и активности ТАП установило существенные изменения со стороны данных показателей. Анализ полученных результатов в отношении всех больных с АГ вне зависимости от периода ГИ выявил снижение антигена ТАП с повышением его активности (рис. 1 и 2).

Во всех трёх подгруппах значения уровня ТАП были ниже нормы (2–8 нг/мл), а активность – выше нуля (в норме равна нулю).

В ходе проведённого сравнения параметров фибринолитического звена гемостаза между тремя подгруппами обнаружены статистически значимые различия со стороны показателей фибринолитической активности и уровня антигена ТАП. Выявлено статистически значимое снижение фибринолитической активности у пациентов с АГ в раннем ($p=0,003490$) и позднем ($p=0,011904$) восстановительных периодах ГИ по сравнению с показателями больных в резидуальном периоде. Значения фибринолитической активности в резидуальном периоде ГИ составили 17,0% [12,5–18,5] при контрольных показателях 15,0% [14,0–16,0].

Содержание антигена ТАП в крови у пациентов первой группы статистически значимо отличалось от третьей подгруппы ($p=0,000712$), при этом показатели активности ТАП не различались между подгруппами.

Таким образом, при исследовании антикоагулянтной и фибринолитической систем крови у больных с АГ III стадии в динамике после перенесённого ГИ сохраняются нарушения в изучаемых звеньях системы гемостаза, которые были установлены другими исследователями в остром периоде ГИ [3, 7, 10, 11]. Так, нами выявлены угнетение фибринолитической способности крови с развитием дисбаланса его компонентов, снижение концентрации и активности антитромбина III, активация маркёров фибринообразования. При этом наиболее чётко изменения прослеживаются у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде после перенесённого мозгового инсульта. В наблюдениях со сроком более года с момента ГИ можно отметить тенденцию к нормализации данных показателей. Повышенное содержание в крови маркёра активации свёртывания крови D-димера у обследованных больных указывает на гемостатическую активацию внутрисосудистого свёртывания крови во всех периодах заболевания.

ТАП – белок, воспроизводимый и постоянно секретируемый эндотелием сосудов, который обеспечивает прямую локальную

тромболитическую активность в отношении образовавшегося тромба [8, 15]. Наблюдаемое в нашем исследовании снижение величины антигена ТАП с повышением его активаторной активности, вероятно, свидетельствует об истощении фибринолитических резервов сосудистой стенки у всех обследуемых пациентов на фоне высокой активности, вызванной наличием тромбинемии, которая ведёт к развитию эндотелиальной дисфункции. Нарастание эндотелиальной дисфункции у больных в резидуальном периоде ГИ, по видимому, указывает на существенное ухудшение функциональной активности сосудистой стенки на фоне длительной АГ в более отдалённый период заболевания, что следует учитывать при назначении терапии.

ВЫВОД

Установленные нарушения в виде снижения антикоагулянтной способности крови, изменения содержания D-димеров в сторону его повышения происходят на фоне истощения фибринолиза и свидетельствуют о процессах активации внутрисосудистого свёртывания крови у обследованных нами больных, что увеличивает риск развития повторных серьёзных сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунова С.С. Влияние лептина на систему гемостаза у больных с артериальной гипертензией // Бюлл. СО РАМН. — 2009. — №2. — С. 69-74. [Bunova S.S. Leptin influence on hemostasis in patients suffering from arterial hypertension. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2009; 2: 69-74. (In Russ.)]
2. Воробьев В.В., Ускова Т.В., Прутков В.Е. Фазовый анализ свёртывающей системы крови у больных гипертонической болезнью и стенокардией напряжения // Соврем. наукоёмк. технол. — 2004. — №3. — С. 103. [Vorob'ev V.V., Uskova T.V., Prutkov V.E. Phased analysis of blood coagulation system in patients with arterial hypertension and angina. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii*. 2004; 3: 103. (In Russ.)]
3. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Пинчук В.А. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения // Междунар. неврол. ж. — 2006. — Т. 5, №9. — С. 7-10. [Gritsay N.N., Mishchenko V.P., Pinchuk V.A. Hemostasis system in stroke. *Mezhdunarodnyy neurologicheskij zhurnal*. 2006; 5 (9): 7-10. (In Russ.)]
4. Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипотеинемии // Рос. кардиол. ж. — 2003. — №5. — С. 11-17. [Zhuk M.Y., Metelskaya V.A., Perova N.V. et al. Disorders of plasma and platelet pathways of hemostasis in patients with arterial hypertension combined with dyslipoproteinemia. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2003; 5: 11-17. (In Russ.)]
5. Крамарева В.Н. Фибринолитическая активность плазмы крови у больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Одесский мед. ж. — 2010. — №2. — С. 56-59. [Kramareva V.N. Serum fibrinolytic activity in patients with essential arterial hypertension. *Odes'kiy meditsiniy zhurnal*. 2010; 2: 56-59. (In Russ.)]
6. Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г., Каневская Н.П. Изменение активности тромбоцитарного гемостаза больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Соврем. наукоёмк. технол. — 2004. — №3. — С. 79-81. [Mingazetdinova L.N., Mutalova E.G., Kanevskaya N.P. Alterations in platelet-mediated hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic disorders. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii*. 2004; 3: 79-81. (In Russ.)]
7. Танашиян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы // Неврол. ж. — 2001. — №6. — С. 17-20. [Tanashyan M.M., Suslina Z.A., Ionova V.G. et al. Blood rheology and hemostasis in patients with stroke with different grade of main arteries of the head damage. *Neurologicheskij zhurnal*. 2001; 6: 17-20. (In Russ.)]
8. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2007. — 1275 с. [Textbook on hematology. Edited by A.I. Vorob'ev. Moscow: N'yudimed. 2007: 1275. (In Russ.)]
9. Тарханова И.Ю., Фазлыев М.М. Тромбоцитарный и плазменный гемостаз у больных артериальной гипертензией // Мед. вестн. МВД. — 2007 — №2. — С. 20-22. [Tarkhanova I.Yu., Fazlyev M.M. Trombocyte-mediated and serum hemostasis in patients with arterial hypertension. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2007; 2: 20-22. (In Russ.)]
10. Шмырев В.И., Архипов С.Л., Кузнецова С.Е., Терновой С.К. Нейровизуализационная диагностика и особенности лечения геморрагического инсульта // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2001. — №1. — С. 27-30. [Shmyrev V.I., Arkhipov S.L., Kuznetsova S.E., Ternovoy S.K. Neuroimaging and features in treating hemorrhagic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2001; 1: 27-30. (In Russ.)]
11. Чиньбаева Л.А. Сравнительная характеристика показателей гемостаза у больных с мозговым инсультом // Клини. мед. — 2004. — №7. — С. 46-47. [Chinybayeva L.A. Comparative characterization of hemostatic parameters in patients with cerebral stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2004; 7: 46-47. (In Russ.)]
12. Шимокхина Н.Ю. Современные представления о патогенезе и особенностях гемостаза у больных с осложнённым течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца // Сибир. мед. обозрение. — 2009. — Т. 57, №3. — С. 3-7. [Shimokhina N.U. Modern view of pathogenesis and peculiarities of hemostasis system in patients with complicated hypertension (ischemic stroke) with combination of ischemic heart disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009; 57 (3): 3-7. (In Russ.)]
13. Шупина М.И., Турчанинов Д.В. Распространённость артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста // Сибир. мед. ж. — 2011. — Т. 26, №3-2. — С. 152-156. [Shupina M.I., Turchaninov D.V. Prevalence of hypertension and cardiovascular risk factors in young people. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2009; 26 (3-2): 152-156. (In Russ.)]
14. Petrak O., Widimsky J.Jr., Zelinka T. et al. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension // *Physiol. Res.* — 2006. — Vol. 55. — P. 597-602.
15. Vischer U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, N 6. — P. 1186-1193.