

УДК 616.12-08.331.1-089-005.1-08-055.2

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ШУНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТАМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.А. ВАСЬКИНА*, М.В. ВИКТОРОВА***, М.Г. ПУСТОВЕТОВА***, А.Г. САМОХИН*, А.М. ЧЕРНЯВСКИЙ***, В. И. ЯРКОВ**

Являясь одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем современной кардиологии, артериальная гипертензия (АГ) по праву считается одним из самых распространенных на сегодняшний день заболеваний [6]. Высокая заболеваемость, значительная распространенность, частота осложнений, приводящих к длительной госпитализации, ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных, объясняет большую социальную значимость АГ и тот интерес, который проявляют к ее изучению и представители теоретических дисциплин, и клиницисты. В клинических и экспериментальных исследованиях доказана ведущая роль дисфункции эндотелия в патогенезе ИБС и АГ [4]. Важной функцией эндотелия коронарных артерий является адаптивная регуляция коронарного кровотока в соответствии с потребностью миокарда в кислороде. Все большее значение в возникновении преходящих нарушений, касающихся преимущественно способности миокарда к расслаблению, придают нарушениям миокардиального кровотока, которые ассоциируются с недостаточной дилатацией микрососудов при дисфункции эндотелия (ДЭ). Основные причины возникновения ДЭ обусловлены длительным существованием гемодинамической перегрузки артерий (высоким напряжением сдвига), гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что проявляется извращением вазодилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой систем брадикинина и синтеза NO. Тем не менее, предполагают, что диастолическая дисфункция, тесно связанная с процессами ремоделирования не только миокарда, но и сосудов, может вносить свой вклад в суммарный риск возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Основные звенья патогенеза ИБС – атеросклеротическое поражение, спазм коронарных артерий и тромбоз, соединяются воедино, приводя к ишемии миокарда и его ремоделированию. Выполняемая в связи с патологией коронарных сосудов операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) по-прежнему занимает около половины всех хирургических вмешательств у таких пациентов. Несмотря на постоянно улучшающиеся хирургические методики выполнения данной операции, наряду с совершенствованием тактики послеоперационной антитромботической терапии, несостоятельность шунтов в первый месяц после операции преимущественно связана с тромбогенными осложнениями, тогда как атеросклеротические процессы в стенках шунтов и отсроченные тромботические осложнения выступают на передний план в более отдаленной перспективе [1].

Цель исследования – изучение изменений показателей системы гемостаза после выполнения операции АКШ у пациентов, страдающих АГ на фоне применения клопидогреля.

Материалы и методы исследования: В основную группу (ОГ) вошли 60 больных (средний возраст пациентов 51,5±0,5 лет), страдающие осложненным течением АГ (ишемической болезнью сердца) и перенесшие операцию АКШ в условиях искусственного кровообращения. В контрольную группу (КГ) вошли 20 пациентов, страдающих АГ различной степени тяжести, АКШ у которых не проводилось (табл.1). Диагностика АГ проводилась по рекомендациям ВОЗ-МОАГ от 1999г.,

Таблица 1

Показатели концентрации исследуемых параметров в сыворотке крови больных КГ, страдающих АГ (M±m)

Группа	vWF, %	Фибриноген, г/л	Д-димер, нг/мл
АГ II ст. (n=10)	108,70±2,2	3,88±0,2	389±14
АГ III ст. (n=10)	118,66±7,6	4,69±0,2	462±55

* Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Новосибирск
 *** Окружной кардиологический диспансер ЦДДиССХ г. Сургут
 ** ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Росздрава», Новосибирск

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести АГ. В 1-ю группу вошли 30 больных с АГ II степени тяжести, 2-я группа была сформирована из 30 больных с АГ III степени тяжести. Давность верификации диагноза АГ среди обследованных лиц в каждой из групп составила от 1 до 6,5–7 лет (в среднем 4,3 года). Клиническая картина пациентов ОГ характеризовалась выраженным ангинозным синдромом – стенокардия напряжения III–IV функционального класса (по CSS), две трети больных имели в диагнозе подтвержденную хроническую сердечную недостаточность III–IV функционального класса (по NYHA), инфаркт миокарда в анамнезе зафиксирован у 14 больных, из них у 5 – с формированием постинфарктной аневризмы левого желудочка. Фракция выброса составила в среднем (34,9±1,1)%, причем у 2 пациентов не превышала 35%, что расценивали как эхокардиографические параметры хронической недостаточности кровообращения (классификация ИБС ВОЗ X пересмотра МКБ 1993г. I 25.3; I 25.5).

Протокол обследования пациентов включал общеклинические методы и проведение селективной коронарографии.

Перед проведением АКШ всем пациентам была выполнена селективная коронарография, по результатам которой у 10 пациентов наблюдали гемодинамически значимое поражение одной из главных венечных артерий, в большинстве случаев передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии. У 28 больных при коронарографии было выявлено поражение двух главных венечных артерий. Поражение трех венечных артерий обнаружено у 22 больных. Пациентам, которым выполняли АКШ, назначали клопидогрель в дозе 38 мг/сутки (1/2 таблетки), начиная с первых суток после оперативного лечения и в течение последующих 30 дней. В стандартную терапию, назначаемую пациентам после АКШ, входили антикоагулянты прямого (фраксипарин) действия. Дополнительное лечение, т.е. гипотензивная и симптоматическая терапия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты, назначалось по показаниям.

Определение фактора Виллебранда (vWF), а также количественное определение D-димера в плазме крови проводилось методом ELISA с использованием наборов серии Asserachrom (Stago, Франция). Определение уровня фибриногена выполнялось по хронометрическому методу Clauss, 1957 г. Забор крови производился за 1 день до проведения оперативного лечения, через 7 дней после операции и на 21 день перед выпиской больного из стационара. Взятие крови для изучения показателей системы гемостаза производили в утренние часы до завтрака с минимальной венозной окклюзией в силиконированный вакутейнер с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Результаты исследования. Во всех группах пациентов, в сравнении с КГ, до проведения АКШ было зафиксировано достоверное повышение уровня vWF в плазме крови. У больных АГ II степени тяжести уровень vWF до проведения АКШ был в среднем на 8,7% выше контрольных значений, а у больных с III степенью тяжести АГ соответственно на 11,65% (P<0,05 по сравнению с КГ) выше контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели уровня vWF в сыворотке крови больных АГ (M±m)

vWF, %	КГ	До операции	7 сутки	21 сутки
АГ II ст. (n=30)	108,7±2,2	119±8,18*	132,7±7,25***	123,8±7,6*
АГ III ст. (n=30)	118,7±7,6	134,3±7,5*	163,7±6,8***	154,7±5,3***

* – P<0,05 по сравнению с КГ; ** – P<0,05 в сравнении с показателями до операции

В момент второго этапа исследования (7 сутки послеоперационного периода) во всех группах больных произошло дальнейшее повышение концентрации vWF в плазме крови. У больных АГ II степени тяжести уровень vWF в плазме крови на 18% превышал контрольные значения (P<0,05 по сравнению с КГ) и на 10% превышал дооперационные значения (P<0,05). В группе больных с III степенью тяжести АГ уровень vWF в плазме крови превышал контрольные цифры практически на 27,5% (P<0,05) и на 18% превышал дооперационные значения (P<0,05).

Спустя 21 день уровень vWF у больных АГ II степени тяжести превышал максимальные значения, полученные в КГ, на 12,2% (P<0,05), а у больных с III-й степенью тяжести он был на 23,3% (P<0,05) выше максимального значения, полученного в КГ, и на 13% выше предоперационных результатов (P<0,05).

До проведения АКШ уровни фибриногена в сыворотке крови пациентов превышали контрольные цифры, вне зависимости от степени АГ. После проведения АКШ, с последующим назначением всем пациентам антикоагулянтной терапии, концентрация фибриногена в сыворотке крови пациентов начала снижаться, и была достоверно меньше контрольных цифр (табл.3). У пациентов с АГ II-й степени тяжести на седьмые сутки после операции было зафиксировано снижение уровня фибриногена фактически в 1,15 раза по сравнению с КГ, а у пациентов с АГ III-й степени тяжести концентрация фибриногена снизилась в 1,06 раза, что на 10,5% меньше предоперационных величин (P<0,05). Тенденция к снижению уровня фибриногена в сыворотке крови прослеживалась в течение всего срока наблюдения. На 21-е сутки уровень фибриногена у пациентов с АГ III-й степени тяжести снизился по сравнению с КГ более чем в 1,12 раза (P<0,05), что на 17% меньше, чем до проведения АКШ (P<0,05).

Таблица 3

Показатели уровня фибриногена в сыворотке крови при АГ (M±m)

Фибриноген, г/л	КГ	До операции	7 сутки	21 сутки
АГ II ст. (n=28)	3,88±0,2	3,95±0,1*	3,38±0,6*	3,01±0,3**/**
АГ III ст. (n=22)	4,69±0,2	4,89±0,3*	4,42±0,4**/**	4,17±0,1**/**

Примечание: * – P<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** – P<0,05 в сравнении с показателями до операции.

При оценке изменений концентрации D-димера наибольшее его увеличение было отмечено на 7 сутки после проведения АКШ, превысив значения в КГ в 1,18 и 1,21 раза соответственно, в зависимости от степени тяжести АГ (P<0,05), что превышало дооперационные значения на 12,5 и 11,5% соответственно (P<0,05) (табл.4). К 21-м суткам уровень D-димера в сыворотке крови у пациентов с АГ III степени тяжести также оставался достаточно высоким, превышая контрольные значения на 13,64% (P<0,05), что на 7,3% выше, чем до выполнения АКШ. У пациентов с АГ II степени тяжести уровни D-димера практически сравнялись с контрольными значениями, превышая их лишь на 7,26%.

Таблица 4

Показатели уровня D-димера в сыворотке крови больных АГ (M±m)

D-димер, нг/мл	КГ	До опер.	7 сутки	21 сутки
АГ II ст. (n=28)	389±14	402±26*	460±17**/**	420±22*
АГ III ст. (n=22)	462±55	496±22*	560±14**/**	535±26**/**

* – P<0,05 по сравнению с КГ; ** – P<0,05 в сравнении с показателями до операции

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения ИБС у женщин многие авторы связывают с техническими трудностями выполнения коронарных анастомозов из-за малого диаметра коронарных артерий [1]; другие авторы причины своих неудач связывают с часто встречающимся у женщин диффузным поражением коронарных артерий [2]. И лишь немногие работы, выходящие из кардиологических клиник, рассматривают вопросы, связанные с активностью атеротромботического процесса, нарушением показателей тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [11] и связь этих процессов с последующим осложнением в виде формирования атеросклеротических бляшек и отдаленных последствий, особенно в группе больных с тяжелой степенью АГ. В основе патогенеза развития тромбов ведущую роль играют такие тромбоцитарно-сосудистые факторы, как vWF и фибриноген, при участии которых развиваются эпизоды атеротромбоза, в т.ч. и у пациентов, которым было выполнено АКШ.

Фактор Виллебранда выполняет две основные функции: участвует в процессах первичного (в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов крови) и вторичного гемостаза (участвует в плазматическом свертывании крови). В первичном гемостазе vWF исполняет роль адгезивного белка, при участии которого

тромбоциты крови примыкают к субэндотелиальному коллагену при повреждении клеток эндотелия. Со стороны тромбоцитов в этом процессе задействованы две гликопротеина – GP Ib и GP IIb/IIIa. Гликопротеин Ib играет роль тромбоцитарного рецептора первичной адгезии этих клеток к коллагену. Дальнейшая роль GP IIb/IIIa в процессах адгезии невелика, однако она значительно возрастает в присутствии фибриногена, что ведет к усилению процессов агрегации тромбоцитов [5]. В нашем исследовании на протяжении всего срока наблюдения пациентов уровень vWF изменялся в сторону повышения от момента проведения оперативного вмешательства и до 7 суток включительно, после чего началось снижение его концентрации. Но на 21-е сутки концентрация vWF во всех группах пациентов так и не достигла контрольных значений, и даже несколько превышала значения, полученные перед проведением АКШ. Видится закономерным, что у лиц с исходной АГ после проведения хирургического лечения активность vWF растет прямо пропорционально степени тяжести АГ. Но увеличение на 21-е сутки vWF у больных с III ст. тяжести АГ в послеоперационном периоде свыше 23% по сравнению с контролем, видимо, связано с наличием у них признаков выраженной ДЭ с явлениями ремоделирования эндотелия.

Повышенные уровни vWF являются маркером системного атеросклероза и являются индикатором высокого риска развития тромбозов. Высокие исходные уровни vWF с последующим их нарастанием могут быть плохим прогностическим признаком при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Повышенные концентрации vWF у прооперированных пациентов, вне зависимости от степени АГ, связаны с двумя возможными причинами: во-первых, увеличение vWF может быть обусловлено острофазовой реакцией в ответ на оперативное вмешательство, что может вести к нарастанию концентрации vWF в ходе любого воспалительного процесса [7]. Во-вторых, увеличению уровней vWF способствует длительное нарушение функциональной активности сосудистого эндотелия, связанное с его повреждением на фоне эстрогендефицита, сформировавшегося при наступлении менопаузы и, как следствие, изменениями в системе первичного гемостаза. Отмечен рост уровня vWF в плазме крови при гипертонической болезни и достоверное превышение содержания vWF при АГ с гипертрофией левого желудочка, причем как в КГ, так и у пациентов без изменений миокарда [12].

Фибриноген, или I фактор системы свертывания крови, представляет собой острофазовый белок, который под действием тромбина превращается в нерастворимый фибриллярный белок – фибрин, формирующий каркас тромба. Стабилизация фибрина происходит под действием XIIIa фактора свертывания, который переводит фибрин в нерастворимое состояние.

Рецепторный комплекс GP IIb/IIIa, расположенный на мембране тромбоцита, в нормальных условиях отвечает за агрегацию тромбоцитов, опосредованную молекулами фибриногена, то есть комплекс GP IIb/IIIa является рецептором фибриногена. Применение клопидогреля приводит к необратимому избирательному связыванию АДФ, что нарушает механизм взаимодействия АДФ с GP IIb/IIIa рецептором на поверхности тромбоцита, ввиду невозможности активации комплекса GP IIb/IIIa.

Снижение уровней фибриногена после проведения АКШ было зафиксировано у пациентов всех групп, вне зависимости от степени тяжести АГ, что может быть связано как с влиянием применявшегося в ходе АКШ искусственного кровообращения, поскольку оно вызывает воспалительно-коагуляционный ответ за счет активации внешнего пути свертывания крови [9], так и с ингибированием IIa фактора системы свертывания под воздействием фраксипарина, который получили все пациенты. Вызванная клопидогрелем инактивация АДФ, препятствовавшая агрегации тромбоцитов, дополнительно усиливала эффект терапии антикоагулянтами. Содержание фибриногена является важным прогностическим показателем при ИБС, окклюзии периферических артерий и выживаемости после первого инсульта. Повышенная концентрация этого белка свидетельствует о прогрессировании атеросклеротических стенозов. Размер зоны некроза при инфаркте миокарда пропорционален концентрации фибриногена. Уровень фибриногена у больных со стенокардией увеличивается перед развитием инфаркта миокарда. Повышение уровня фибриногена свидетельствует об ухудшении коллатерального кровотока вокруг зоны ишемии. Тромбоз коронарных артерий наблюдается более чем у 90% больных с острым инфарктом миокарда. Зарегистрированные изначально повышенные уровни D-димера в

предоперационном периоде связаны с ДЭ, в результате которой тромбогенный потенциал значительно повышен. Значимо и наличие у данных пациентов АГ. Stavroulakis et al. [14] отметили повышения уровня D-димера у пациентов с эссенциальной АГ.

D-димер, представляющий собой гетерогенные димеризованные D-домены, образуется посредством протеолиза плазминном молекул связанного фибрина. Эти продукты деградации поперечно-связанного фибрина являются маркерами системного протромбогенеза и фибринолиза. Увеличение концентрации этих димеров наблюдаются также при заболеваниях коронарных артерий, системном склерозе, тромбозе глубоких вен, онкологических заболеваниях и других видах патологий, сопровождающихся активацией гемостатической и фибринолитической систем [13]. Повышение уровней D-димера в плазме крови больных ИБС с АГ отражает активность системы тромбообразования. Высокие уровни D-димера на 7-е сутки послеоперационного периода, достоверно значимо превышавшие значения до проведения АКШ, с последующей тенденцией к их снижению на 21-е сутки обусловлены снижением образования фибрина, что подтверждается снижением концентрации фибриногена, а также продолжающимися процессами фибринолиза на фоне приема клопидогреля в комплексе со стандартной терапией, включавшей антикоагулянты прямого действия.

Заключение. На фоне комплексной терапии клопидогрелем и антикоагулянтами прямого действия, на 7 и 21 сутки после проведения АКШ было зафиксировано стабильно высокое содержание уровня vWF во всех группах пациентов, не снизившееся до исходных дооперационных значений и достоверно превышавшее уровень vWF у лиц КГ. Это говорит о продолжающихся процессах повреждения эндотелия и ухудшении его функционирования даже через три недели после операции, чему способствует наличие таких заболеваний, как АГ. Повышенные цифры D-димера в плазме крови с одновременным снижением концентрации фибриногена в течение срока приема клопидогреля говорит о нарастании процессов эндогенного фибринолиза. У лиц с нарушениями функции эндотелия идет рост образования тромбина, который, участвуя в повреждении эндотелия сосудов, способствует увеличению выброса vWF, концентрация которого повышается в плазме крови и в параваскулярном пространстве. Увеличивается и тромбоцитарный пул vWF. Наличие этих компонентов в патогенезе АГ ведет к выбросу vWF в значительных концентрациях и усилению негативного влияния на сосудистую стенку. Эти изменения в функционировании системы гемостаза у прооперированных больных ведут к развитию ранних окклюзий аортокоронарных шунтов, что подчеркивает необходимость обязательного назначения антитромботической терапии всем пациентам, прооперированным по поводу стеноза коронарных артерий.

Литература

1. Беленков Ю. Н. и др. // Кардиология.– 2001.– № 1.– С. 4.
2. Жбанов И. В. и др. // Кардиология.– 2000.– № 9.– С. 4–11.
3. Карпов Р., Дудко В. // Клини. мед.– 1999.– № 12.– С. 9–13.
4. Малая Л. и др. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.– Харьков: Торсинг, 2002.– 432 с.
5. Поливода С.Н., Черепок А.А. // Укр. ревмат. ж.– 2000.– №1.– С. 13–18.
6. Шулушко Б. И. Артериальная гипертензия.– СПб.: Ренкор, 200.– 382 с.
7. Цимбалова Т.Е. и др. Система гемостаза и артериальная гипертензия.– 2000.– 211с.
8. Funiak S. et al. // J. Hum. Hypertens.– 1995.– №8.– P. 705.
9. Gil W. // Perfusion.– 2001.– Vol.16(1).– P. 27–35.
10. Lee KW et al. // Blood.– 2005.– Vol.105.– P. 526–532
11. Li N. et al. // J. of Thrombosis and Haemostasis.– 2003.– Vol. 1.– P. 470.
12. Lip G. et al. // Amer. J. Cardiol.– 1997.– Vol.80(12).– P. 1566–1571.
13. Lippi G. et al. // Thrombosis J.– 2006.– № 4.– P.2
14. Stavroulakis G. A. et al. // J Cardiol (Athens)– 2001.– Vol.42.– P. 12–18.
15. Zhong Dai et al. // Cardiol.– Vol. 96, Issue 2.– 2004.– P. 223–227

THE INFLUENCE OF HEMOSTASIS SYSTEM TO FUNCTIONAL STATE OF SHUNTS AFTER THE AORTOCORONARY SHUNTING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

E.A. VAS'KINA, M.G. VIKTOROVA, M.G. PUSTOVETOVA, A.G. SAMOKHIN, A.M. CHENYAVSKIY, V.I. YARKOV

Summary

The patients with arterial hypertension and ischemic heart disease which demonstrated hemostatic changes according to severe degree of that illness and clinical appearance of disease. CABG is a procedure which may occur and definitely intensify some clotting process of a subjects. So, this clinical phenomenon can predict development of complications in this subset of patients. Following deterioration in vascular tone and affected vascular wall may appear to be the final stage of the vicious circle of heart disease development in that CABG group. It is essential to ameliorate some preventive measures for reducing of clotting process in a post operation period.

Key words: arterial hypertension, aortocoronary shunting

УДК 616.12-008.331.1-018.74

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1, ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β_1 С ПРОЦЕССАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

К.А. БОЧАРОВА, И.И. ГОРЯЙНОВ, Л.А. КНЯЗЕВА*

Актуальность исследования. Формирование артериальной гипертензии (АГ) тесно ассоциируется с прогрессирующим ремоделированием сердца и сосудов, развитием эндотелиальной дисфункции, являющихся самостоятельными причинами дальнейшего прогрессирования заболевания. Важная роль в регуляции этих процессов отводится активации ряда нейрогуморальных систем, в том числе эндотелина-1 [ЭТ-1] и трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1) может иметь большое практическое значение для определения механизмов прогрессирования заболевания, выделения групп высокого риска развития осложнений.

Материалы и методы исследования. Исследовано 76 больных гипертонической болезнью II стадии по классификации Европейского общества кардиологов (2003)/Всероссийского научного общества кардиологов (2004) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (человек)	104
Мужчины	50
Средний возраст (лет)	48,3±2,1
Анамнестическая длительность	5,3±1,2
Степень АГ	
I степень (количество человек)	28
II степень (количество человек)	76

В исследование не включали лиц с симптоматической АГ, сахарным диабетом или ассоциированными клиническими состояниями по определению ВНОК 2004 г., воспалительными процессами. Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами. Содержание ЭТ-1 и ТФР- β_1 определяли иммуноферментным методом (Amersham). Морфометрию миокарда производили методом кардиографии в m-режиме по общепринятому методу [4] на аппарате «Sonos-500» (США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Исследовали показатели центральной гемодинамики: конечно-диастолической объем (КДО), конечно-систолической объем (КСО), фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ударный объем (УО), толщину межжелудочковой перегородки в систолу (Т_сМЖП) и диастолу (Т_дМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относи-

* ГОУ ВПО «Курский госмедуниверситет» Росздрава, Курск