

Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study // Lancet. – 1987. – 2. – P.871.

9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute

myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. – 1988. – 2. – P.349-360.

10. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET) / R.G. Wilcox [et al.] // Lancet. – 1988. – 2. – P.525.

11. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study: the Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis / R.G. Wilcox, G. von der Lippe, C.G. Olsson [et al.] // Lancet. – 1990. – 335. – P.1175.

Е.А. Сорокина, А.А. Фокин, В.А. Ахмедов, В.Б. Лоевко, Л.Е. Старжевская, И.Л. Файль

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

УДК 616.33/34-002.44-005.1-008-092:616.12

Изучено состояние свертывающей системы крови и фибринолиза у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны. Обосновано последовательное лечение данной категории пациентов, включающее эпителизацию эрозий и язв гастродуоденальной зоны и снижение тромбоинемии. Отмечено, что стресс не является достоверно значимым фактором в отношении увеличения растворимого фибринмономерного комплекса у пациентов с кардиальной патологией на этапе подготовки к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: тромбоинемия, эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны, операция на сердце, гемостаз.

The condition of hemostasis and fibrinolysis systems is studied in patients with erosive and ulcerous changes of gastroduodenal zone. The sequential treatment is validated in this category of patients, including erosions and ulcers of gastroduodenal zone epithelisation and decrease of thrombinemia. It is marked that the stress is non reliable significant factor for filamentous fibrin strands increase in patients with cardiac pathology in period of preparation for the heart surgery with cardiopulmonary bypass.

Keywords: thrombinemia, erosive and ulcerous changes of gastroduodenal zone, heart surgery, hemostasis.

Введение. Эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны являются значимой проблемой не только гастроэнтерологии, но и клиники сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку наличие деструктивных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта существенно ограничивает патогенетическую терапию кардиальной патологии, прежде всего в отношении применения медикаментов, влияющих на систему гемостаза из-за риска развития желудочно-кишечного кровотечения, а именно: использование ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца, пероральных антикоагулянтов при наличии фибрилляции предсер-

дий, искусственных сердечных клапанов, парентеральных антикоагулянтов в раннем периоде после выполнения открытых и рентгенохирургических вмешательств на сердце [6]. В связи с этим, исследование показателей свертывающей системы крови и фибринолиза у кардиологических больных, имеющих эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны является важным для формирования тактики ведения данной категории пациентов, что определило планирование настоящего исследования, которое включило особую группу – больных с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны на этапе подготовки к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (аортокоронарное шунтирование, хирургическое лечение пороков сердца или аневризмы восходящей аорты).

Цель исследования – изучить состояние свертывающей системы крови и фибринолиза у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны на этапе подготовки к операции на сердце для оценки патогенетических последствий сочетания этих патологических состояний и формирования тактики ведения данной категории пациентов.

Материал и методы исследования. Обследовано 157 пациентов (118

мужчин и 39 женщин) в возрасте от 15 до 72 лет (средний возраст 54,03±10,18 года), находившихся на стационарном лечении в отделении кардиохирургии БУЗОО «ОКБ», которым была выполнена операция на сердце в условиях искусственного кровообращения по поводу ишемической болезни сердца (n=115) или пороков сердца различной этиологии, включая аортальную недостаточность у пациентов с аневризмой восходящей аорты (n=42). Пациенты были разделены на две клинические группы: группа 1 (n=115) – наличие эрозий или язв слизистой гастродуоденальной зоны, подтвержденных данными фиброгастродуоденоскопии (91 мужчина и 24 женщины, средний возраст 54,25±10,10 года); группа 2 (n=42) – отсутствие эрозий или язв слизистой гастродуоденальной зоны по данным фиброгастродуоденоскопии (24 мужчины и 15 женщин, средний возраст 53,43±10,37 года).

В группах были исследованы следующие показатели систем гемостаза и фибринолиза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (норма 26-37 сек) – отражает состояние внутреннего механизма свертывания крови; протромбиновый индекс (ПТИ) (норма 85-110%) и протромбиновое отношение (ПТО) (0,95-1,25) – характеризуют внешний механизм свертывания

СОРОКИНА Елена Альбертовна – к.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Омской областной клинической больницы, destin2@yandex.ru; **ФОКИН Алексей Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФП ДПО Челябинской медицинской академии, засл. врач РФ; **АХМЕДОВ Вадим Адильевич** – д.м.н., проф. ЧМА, v_akhmedov@mail.ru; **ЛОЕВКО Виталий Борисович** – к.м.н., зав. отделением Омской ОКБ; **СТАРЖЕВСКАЯ Лариса Евгеньевна** – к.м.н., врач отделения кардиохирургии Омской ОКБ; **ФАЙЛЬ Ирина Леонидовна** – к.м.н., врач отделения лаборатории гемостаза Омской ОКБ.

Таблица 1

Показатели свертывающей системы крови и фибринолиза у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны (группа 1) и без деструкции слизистой оболочки (группа 2)

Показатель	Средние значения, М±σ		Отклонения показателей	Частота патологических изменений, n (%)		
	Эрозивно-язвенные изменения ГДЗ			Эрозивно-язвенные изменения ГДЗ		В группе в целом
	наличие	отсутствие		наличие	отсутствие	
АЧТВ	32,52±6,77	31,46±3,78	Гипокоагуляция по внутреннему механизму	15 (13)	2 (5)	17 (11)
			Снижение АЧТВ	7 (6)	1 (2)	8 (5)
ПТИ	89,90±13,69	93,73±8,15	Гипокоагуляция по внешнему механизму (снижение ПТИ)	23 (20)	6 (14)	29(18)
ПТО	1,14±0,27	1,11±0,19	Гипокоагуляция по внешнему механизму (увеличение ПТО)	23 (20)	6 (14)	29(18)
Фибриноген	3,33±1,12	3,07±0,83	Гиперфибриногенемия	39 (34)	9 (21)	48(31)
РФМК	7,45±6,52**	4,01±3,85**	Тромбинемия	63 (55)^^^	13 (31)^^^	76(48,4)
ХIIа-зависимый фибринолиз	8,66±7,03	10,47±9,04	Угнетен ХIIа – зависимый фибринолиз	31 (27)	7 (16)	38 (24)
#			Наличие отклонений хотя бы одного исследованного показателя	91 (79)^^^	25 (60)^^^	116 (74)

** Различия статистически значимы между подгруппами по критерию Стьюдента при $p=0,02$ ($t=3,217$).

^^ Различия статистически значимы по критерию χ^2 -квadrat при $p<0,01$, χ^2 -квadrat $>5,0$.

Оцениваются только категориальные значения.

крови; фибриноген (норма 1,8-3,5 г/л) – компонент конечного этапа свертывания крови, при переходе в активное состояние (фибрин) является основой формирования тромба; растворимый фибринмономерный комплекс (РФМК) (норма 0,0-5,5 мг/100 мл) – компоненты растворенного активного фибрина в плазме крови, свидетельствующие о наличии тромбинемии, повышенном риске тромбообразования; XIIa-зависимый фибринолиз (4-10 мин) – показатель, характеризующий скорость асептического растворения фибрина в плазме крови.

Перечисленные показатели были исследованы дифференцированно у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца в обеих группах, выполнена оценка влияния фибрилляции предсердий на состояние гемостаза и фибринолиза.

Ввиду имеющихся данных о важной роли стресса в развитии тромбинемии [4], проведено изучение корреляционных взаимосвязей между РФМК и тревожностью пациентов, которая оценивалась по одноименной шкале опросника К.К. Яхина и Д.М. Менделевича: показатель больше +1,28 указывал на уровень здоровья, меньше – на болезненный характер выявляемых расстройств [3].

Результаты и обсуждение. В группах 1 и 2 были вычислены средние значения показателей гемостаза и фибринолиза (табл.1).

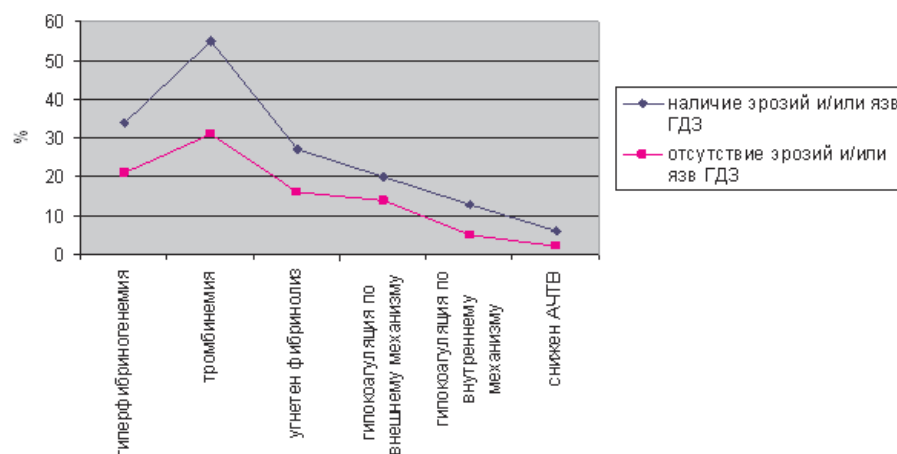
Данные, представленные в табл.1, показывают, что у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны в целом чаще

отмечались отклонения показателей системы гемостаза, чем при отсутствии деструкции слизистой оболочки, при этом наиболее значимые различия отмечены в отношении увеличения РФМК (как среднего значения, так и категориального показателя) у пациентов группы 1. В отношении других показателей значимых различий получено не было (рисунок). В обеих группах пациентов в определенном проценте случаев отмечено наличие гипокоагуляции по внутреннему (11% суммарно в двух группах) и внешнему (18% суммарно в двух группах) механизму свертывания. При этом показатели гипокоагуляции не достигали значений, ограничивающих возможность выполнения оперативного вмешательства (ПТО 1,5 и более, АЧТВ 48 сек и более) и были обусловлены, по нашему мнению, приемом пероральных антикоагулянтов до поступления в стационар,

а также повышенным потреблением факторов свертывания, ассоциированным с тромбинемией.

Угнетение XIIa-зависимого фибринолиза регистрировалось у 27% лиц с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны и в 16% случаев при отсутствии деструкции слизистой оболочки. Эти изменения, вероятно, имеют общие патогенетические механизмы с увеличением РФМК, определяются наличием воспалительных изменений (в зоне атеросклеротического поражения артерий при ишемической болезни сердца, повреждения сердечных клапанов при пороках сердца, собственно слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта), и имеют одновременно защитное значение в отношении развития желудочно-кишечных кровотечений из имеющихся эрозий и язв.

Полученные данные о значитель-



Частота отклонений показателей системы гемостаза и фибринолиза у пациентов групп 1 и 2

ном увеличении тромбинемии при наличии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта также являются, наиболее вероятно, реакцией организма на повреждение, направленное на предотвращение кровотечения из участков деструкции слизистой оболочки. Этот факт вместе с тем имеет большое клиническое значение для патогенетических особенностей сердечно-сосудистой патологии:

– для пациентов с ишемической болезнью сердца тромбинемия является фактором риска прогрессирования атеросклероза, в том числе после операции аортокоронарного шунтирования [2];

– у больных с пороками сердечных клапанов увеличивается риск эмболических осложнений, дисфункции протеза при имплантированном искусственном клапане, уменьшается регресс гипертрофии миокарда левого желудочка после протезирования аортального клапана по поводу его стенозирования [1,5];

– при наличии фибрилляции или трепетания предсердий любой этиологии также возрастает риск ишемических нарушений мозгового кровообращения за счет эмболии сосудов головного мозга [2].

С учетом изложенного, следует рассматривать увеличение РФМК как важный диагностический тест, признать важность его динамического исследования и целесообразность последовательной врачебной тактики у данной категории пациентов, при которой первый этап имеет целью эпителизацию эрозий и язв гастродуоденальной зоны (применение антисекреторных препаратов и, по показаниям, эрадикационной терапии), а второй - снижение тромбинемии с использованием, в том числе, антикоагулянтной терапии (если с учетом клинических показаний

она может быть отложена). Подобная последовательность позволяет уменьшить вероятность желудочно-кишечных кровотечений, а также снизить риск неблагоприятных последствий тромбинемии для сердечно-сосудистой системы.

Следующим этапом настоящего исследования была оценка роли фибрилляции предсердий в генезе выявленных изменений гемостаза, поскольку, как известно, отсутствие эффективной систолы предсердий при этом нарушении ритма сердца и замедление кровотока в ушке левого предсердия являются частой причиной повышения свертываемости крови [2]. В группах 1 и 2 частота фибрилляции предсердий (всех ее клинических форм) составила соответственно 22 (19,1%) и 13 (30,9%) случаев (χ^2 -квadrat 1,85, $p=0,17$), что показывало отсутствие достоверных различий по этому показателю, более того, в группе 1 частота фибрилляции предсердий была ниже, чем в группе 2. Соответственно, наличие тромбинемии у лиц с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны не связано с фибрилляцией предсердий. Однако это не исключает, что фибрилляция предсердий может быть самостоятельным фактором риска

тромбинемии, в связи с чем были исследованы средние значения показателей гемостаза и фибринолиза среди пациентов с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий для всей популяции пациентов, включенных в исследование (табл.2).

Данные, представленные в табл.2, показывают, что тромбинемия у пациентов с фибрилляцией предсердий была несколько выше, чем у пациентов, не имеющих этого нарушения ритма сердца, однако она не достигала статистически достоверных различий. Вероятно, уменьшение выраженности тромбинемии при наличии фибрилляции предсердий было обусловлено приемом пероральных антикоагулянтов до поступления в стационар с целью профилактики эмболических осложнений, поскольку выявлены достоверные различия между группами в отношении наличия гипокоагуляции по внешнему механизму свертывания, которая, как известно [4], является лабораторным свидетельством действия этой группы препаратов.

В популяции обследованных пациентов обеих групп 25 (15,9%) чел. имели 1-й функциональный класс недостаточности кровообращения, 119 (75,8%) – 2-й и 13 (8,3%) – 3-й класс. Вычисле-

Таблица 2

Показатели свертывающей системы крови в зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий

Показатели	Средние значения, $M \pm \sigma$	
	Фибрилляция предсердий	
	наличие (n=35)	отсутствие (n=122)
АЧТВ	34,61 $\pm$ 8,25	31,46 $\pm$ 5,0
ПТИ	82,21 $\pm$ 18,56***	93,80 $\pm$ 8,0***
ПТО	1,30 $\pm$ 0,44***	1,09 $\pm$ 0,16***
Фибриноген	3,28 $\pm$ 1,22	3,25 $\pm$ 0,99
РФМК	7,22 $\pm$ 7,23	6,21 $\pm$ 5,67
ХПв – зависимый фибринолиз	10,71 $\pm$ 10,33	8,82 $\pm$ 6,83

*** Различия статистически значимы между подгруппами по критерию Стьюдента при $p < 0,001$ ($t > 4,0$).

Таблица 3

Показатели свертывающей системы крови и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца в группах 1 и 2

Показатель	Ишемическая болезнь сердца ($M \pm \sigma$)			Пороки сердца ($M \pm \sigma$)		
	Эрозивно-язвенные изменения ГДЗ наличие (n=87)	отсутствие (n=28)	В группе в целом (n=115)	Эрозивно-язвенные изменения ГДЗ наличие (n=28)	отсутствие (n=14)	В группе в целом (n=42)
АЧТВ	32,44 $\pm$ 6,23	31,11 $\pm$ 4,14	32,07 $\pm$ 5,74	32,76 $\pm$ 8,30	32,23 $\pm$ 2,86	32,58 $\pm$ 6,88
ПТИ	92,51 $\pm$ 10,91	94,46 $\pm$ 7,04	93,05 $\pm$ 9,99^^	82,85 $\pm$ 17,70	92,15 $\pm$ 10,29	85,88 $\pm$ 16,15^^
ПТО	1,11 $\pm$ 0,21	1,12 $\pm$ 0,29	1,12 $\pm$ 0,23^	1,28 $\pm$ 0,44*	1,02 $\pm$ 0,09*	1,23 $\pm$ 0,41^
Фибриноген	3,36 $\pm$ 1,08	3,23 $\pm$ 0,89	3,32 $\pm$ 1,03	3,23 $\pm$ 1,23	2,76 $\pm$ 0,58	3,08 $\pm$ 1,07
РФМК	8,31 $\pm$ 6,62**	4,68 $\pm$ 4,18**	7,30 $\pm$ 6,24^^	5,04 $\pm$ 5,67	2,58 $\pm$ 2,62	4,22 $\pm$ 4,97^^
ХПв-зависимый фибринолиз	8,24 $\pm$ 4,99	10,72 $\pm$ 10,37	9,0 $\pm$ 7,07	9,48 $\pm$ 10,0	10,08 $\pm$ 7,01	9,70 $\pm$ 8,92

* Различия статистически значимы между подгруппами с наличием и отсутствием эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны по критерию Стьюдента при $p < 0,05$ ($t > 2,0$), ** - при $p < 0,01$ ($t > 2,7$),

^ различия статистически значимы между ИБС и пороками сердца для всей популяции обследованных пациентов зоны по критерию Стьюдента при $p < 0,05$ ($t > 2,0$), ^^ - при $p < 0,01$ ($t > 2,8$), ^^ - при $p = 0,001$ ($t > 3,0$).

ние коэффициента корреляции между выраженностью недостаточности кровообращения и уровнем в плазме растворимого фибринмономерного комплекса не выявило наличия между ними значимой связи ($r=0,009$).

Далее был выполнен сравнительный анализ показателей гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца для групп 1 и 2 (табл.3).

Согласно полученным данным, отмечались статистически значимые различия в отношении более высоких значений РФМК у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с больными пороками сердца при наличии внутрисистемных различий по этому показателю (увеличение его при наличии эрозивно-язвенных поражений слизистой гастродуоденальной зоны), что можно объяснить особенностями патогенеза атеросклероза, инициирующего активность свертывающей системы крови, а также более частым применением пероральных антикоагулянтов у больных с пороками сердца, как было отмечено ранее (имеется значимое увеличение гипокоагуляции по внешнему механизму в этой группе больных).

Таким образом, в ходе исследования выявлены изменения свертывающей системы крови у пациентов на этапе подготовке к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, выражающиеся в наличии тромбинемии, которая выше при наличии эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны у лиц с ишемической болезнью сердца. Фибрилляция предсердий повышает уровень РФМК, а гипокоагуляция по внешнему механизму свертывания уменьшает значение этого показателя.

Ввиду имеющихся сведений в литературе о важной роли стресса в формировании тромбинемии [4], нами также была выполнена диагностика уровня тревожности в общей популяции пациентов с использованием методики К.К. Яхина и Д.М. Менделевича

и исследование коррелятивных связей с уровнем тромбинемии.

В группе исследованных лиц средние значения тревожности составили $1,70 \pm 3,48$, коэффициент корреляции $r=0,17$, что свидетельствовало о наличии слабой положительной корреляции. Очевидно, для исследованной группы роль стресса была реализована в меньшей степени в сравнении с другими исследованными факторами, в первую очередь в силу того, что все пациенты исследуемой группы находились в сходных условиях стресса, обусловленного предстоящей операцией.

Комплексная оценка полученных в ходе исследования результатов позволила сделать следующие выводы.

Выводы.

1. Тромбинемия является общим патогенетическим механизмом для эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, фибрилляция предсердий) и играет в первом случае защитную роль, во втором патогенную.

2. Наличие деструкции слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий являются дополнительными факторами риска увеличения РФМК.

3. Необходим динамический контроль уровня РФМК у пациентов с кардиальной патологией с целью коррекции проводимой медикаментозной терапии.

4. Выраженность тромбинемии уменьшается при наличии гипокоагуляции по внешнему механизму свертывания крови, в том числе обусловленной применением пероральных антикоагулянтов.

5. Целесообразно последовательное лечение данной категории пациентов, при котором первый этап имеет целью эпителизацию эрозий и язв гастродуоденальной зоны (применение антисекреторных препаратов и, по показаниям, эрадикационной терапии), а

второй – снижение тромбинемии с использованием, в том числе, антикоагулянтной терапии (если с учетом клинических показаний она может быть отложена), что позволяет уменьшить вероятность желудочно-кишечных кровотечений, а также снизить риск неблагоприятных последствий тромбинемии для сердечно-сосудистой системы.

6. Стресс не является достоверно значимым фактором в отношении увеличения РФМК у пациентов с кардиальной патологией на этапе подготовки к операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Литература

1. Гончарова Н.С. Значение тромбинемии у пациентов с аортальным стенозом / Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева, Г.М. Алешина, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 17. – №5. – С. 575-579.
2. Goncharova N.S. The meaning of thrombopenia in patients with stenosis ostii aortae / N.S. Goncharova, O.M. Moiseeva, G.M. Alyoshina, E.V. Shlyachto // Arterialnaya hipertenzia. – 2009. – Vol. 17, №5. – P. 575-579.
3. Затеишников Д.А. Тромбозы и антиромботическая терапия при аритмиях / Д.А. Затеишников, И.В. Зотова, Е.Н. Данковцева. – М.: Практика, 2011. – 296 с.
4. Zateyschikov D.A. Tromboses and antitrombotic therapy in arhythmias / D.A. Zateyschikov, I.V. Zotova, E.N. Dankovceva. – M.: Praktika, 2011. – 296 p.
5. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология / В.Д. Менделевич. – М.: МЕДпресс, 1999. – 514 с.
6. Mendelevich V.D. Clinical and medical psychology / V.D. Mendelevich. – M.: Medpress, 1999. – 514 p.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб.: Формат, 2006. – 208 с.
8. Momot A.P. Hemostasis pathology. Principles and algorithms of the clinical and laboratory diagnostics / A.P. Momot. – Spb.: FormaT, 2006. – 208 p.
9. Are prosthetic heart valve fibrin strands negligible? The associations and significance / M. Kiavar [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22. – №8. – P.890-894.
10. Effect of Helicobacter pylori infection on the risk of the upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / G.V. Papatheodoridis [et al.] // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116. – №9. – P. 601-605.