

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ЭНДОГЕННОГО ФИБРИНОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Калинская А. И., Саввинова П. П., Васильева Е. Ю., Шпектор А. В.

Цель. Оценить процессы тромбообразования в соотношении с эндогенным фибринолизом у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование было включено 89 человек (40 мужчин и 49 женщин): 59 человек с диагнозом ОКС, 30 человек — в группе контроля. Среди пациентов с ОКС 28 были с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнST), 31 пациент с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Всем пациентам проводилась оценка параметров тромбообразования и лизиса тромба с помощью ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM, Германия, и на регистраторе Тромбодинамика “Немасоге”, Россия, перед проведением коронарографии.

Результаты. Плотность тромба и его размер через 10 минут были достоверно выше у пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля (2867 усл. ед. против 25084 усл. ед., $p < 0,001$; 41,8 мм vs 36,4 мм, $p < 0,05$, соответственно). Время начала лизиса тромба было меньше среди пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля (79,4 мин vs 69,3 мин, $p < 0,05$). Процент лизиса по окончании регистрации процесса в группе пациентов с ОКС был меньше по сравнению с группой контроля (20,1% vs 23,1%, $p < 0,05$). Амплитуда образования тромба через 20 минут от начала процесса тромбообразования, а также максимальная плотность тромба были достоверно выше у пациентов с ОКСбпST по сравнению с ОИМнST (56,2 мм vs 49,7 мм, $p = 0,018$; 59 мм против 53,2 мм, $p = 0,011$; соответственно). Лизис тромба был медленнее среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМнST (62,26 мин vs 45,5 мин, $p = 0,02$).

Заключение. При измерении *in vitro*, процесс тромбообразования и лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС, по сравнению с группой контроля, что говорит об исходно активированном состоянии гемостаза среди пациентов. Внутри группы пациентов с ОКС оказалось, что чем больше уже имеющийся тромб в просвете коронарной артерии, тем активнее баланс сдвигается в сторону активации противосвертывающей и фибринолитической систем.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):12–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-12-16>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эндогенный фибринолиз, спонтанная реперфузия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Калинская А. И.* — к. м. н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-2316-4238, Саввинова П. П. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-8596-5212, Васильева Е. Ю. — д. м. н., профессор, руководитель Лаборатории Атеротромбоза, кафедра кардиологии, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Шпектор А. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, руководитель Университетской Клиники кардиологии, ORCID: 0000-0001-6190-6808.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kalinakaya.anna@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия.

Рукопись получена 29.06.2018

Рецензия получена 02.07.2018

Принята к публикации 13.07.2018

THE SPECIFICS OF CLOTTING AND ENDOGENIC FIBRINOLYSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS

Kalinskaya A. I., Savvinova P. P., Vasilieva E. Yu., Shpektor A. V.

Aim. To assess the processes of clot formation in relation to endogenous fibrinolysis in patients with various types of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. To the study, 89 persons (40 males) included: 59 with ACS, 30 — control group. Among the ACS patients, 28 were ST-elevation (STEMI), 31 with non-ST-elevation ACS (NSTEMI). All participants were assessed for clotting formation parameters and thrombus lysis with rotational elastometry on ROTEM equipment (Germany) and “Hemacore” Thrombodynamics (Russia), before coronary arteriography.

Results. Clot density and its size in 10 minutes were significantly higher in ACS comparing to control patients (2867 units vs 25084 units, $p < 0,001$; 41,8 mm vs 36,4 mm, $p < 0,05$, respectively). The time from onset of thrombus lysis was lower in ACS (79,4 min vs 69,3 min, $p < 0,05$). The percent of lysis by the end of process registration was lower in ACS (20,1% vs 23,1%, $p < 0,05$). Amplitude of clot formation in 20 minutes from the onset of clotting, as the maximum density of clot were significantly higher in NSTEMI comparing to STEMI (56,2 mm vs 49,7 mm, $p = 0,018$; 59 mm vs 53,2 mm, $p = 0,011$; respectively). Thrombus lysis was slower in NSTEMI patients comparing to STEMI (62,26 min vs 45,5 min, $p = 0,02$).

Conclusion. With the measurement *in vitro*, the process of clotting and thrombus lysis is more active in ACS patients comparing to controls, that point on a baseline

activated hemostasis. Within the ACS group, higher the existing clot in vessel lumen, more active the shift of the balance to anticoagulation and fibrinolysis.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):12–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-12-16>

Key words: acute coronary syndrome, endogenous fibrinolysis, spontaneous reperfusion.

Conflicts of interest: nothing to declare.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Kalinskaya A. I. ORCID: 0000-0003-2316-4238, Savvinova P. P. ORCID: 0000-0001-8596-5212, Vasilieva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Shpektor A. V. ORCID: 0000-0001-6190-6808.

Лидирующую позицию в списке самых распространенных причин смертности в развитых странах вот уже несколько десятков лет неизменно занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наиболее опасным ее проявлением является острый коронарный синдром (ОКС). Как известно, при полной окклюзии просвета коронарной артерии происходит острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), в случае неокклюзирующего тромбоза возможны варианты: при формировании некроза — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST), при его отсутствии — нестабильная стенокардия (НС). Но это сильно упрощенная схема патогенеза ОКС. В действительности, все намного сложнее. Так, у отдельных пациентов ОКС с элевацией сегмента ST при регистрации электрокардиограммы в динамике сегмент ST опускается к изолинии, при проведении коронарографии отсутствует окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии. Данное явление описано в литературе и носит название “спонтанная реперфузия”, встречаемость у пациентов с ОКС по некоторым данным доходит до 35% [1]. Важно заметить, что пациенты, относящиеся к данной группе, имеют лучший профиль выживаемости и меньше осложнений по сравнению с пациентами с полной окклюзией коронарной артерии [2]. Обращаясь к патогенезу ОКС, поиск объяснения феномена спонтанной реперфузии целесообразно начать в особенностях тромбообразования у пациентов. Известно, что параллельно процессу образования тромба на поверхности осложненной атероскле-

ротической бляшки (наиболее распространенный патогенетический вариант острого инфаркта миокарда (ОИМ), ОИМ 1 типа), запускаются процессы эндогенного фибринолиза. Основополагающая реакция эндогенного фибринолиза — превращение под действием тромбина профермента плазминогена в активный плазмин (активная протеаза, которая может разрушить фибрин, клеточные и межклеточные субстраты). От соотношения процессов тромбообразования и спонтанного фибринолиза и будет зависеть результат — течение ОКС. Целью настоящего исследования было оценить процессы тромбообразования в соотношении с эндогенным фибринолизом у пациентов с различными формами ОКС.

Материал и методы

В наше исследование было включено 89 человек (40 мужчин и 49 женщин): 59 человек с диагнозом ОКС, 30 человек — в группе контроля. Среди пациентов с ОКС 28 были с ОИМпST, 31 — с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (9 пациентов с ОИМбпST и 22 с НС). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Основные характеристики групп представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблиц, пациенты с ОКС достоверно чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, что является традиционными

Таблица 1

Сравнительная характеристика группы ОКС и группы контроля

Показатель	Группа контроля (n=30)	ОКС (n=59)	P-значение
Пол (М/Ж)	9/21	31/28	0,07
Возраст, годы, медиана	59±9	63±12	0,06
Артериальная гипертензия	1	44	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	0	9	0,013
Дислипидемия	5	5	0,416
Курение	5	15	0,160

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ОИМпST и ОКСбпST

Показатель	ОИМпST (n=28)	ОКСбпST (n=31)	P-значение
Пол (М)	17	14	0,216
Возраст	63±12	63,2±12	0,9
Артериальная гипертензия	20	24	0,329
Сахарный диабет 2 типа	3	6	0,331
Дислипидемия	1	4	0,186
Курение	9	6	0,266
Стенокардия напряжения в анамнезе	5	23	P<0,001
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	2	9	0,026
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	3	4	0,769

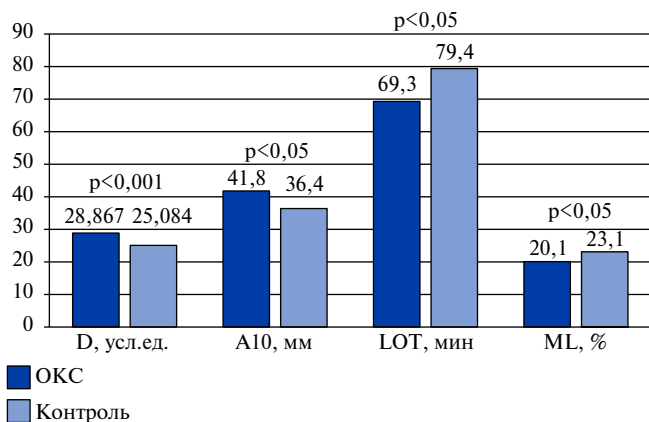


Рис. 1. Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОКС и контрольной группы (ROTEM, тромбодинамика).

Сокращения: D (усл. ед.) — плотность сгустка, A10 (мм) — амплитуда через 10 минут, LOT (мин) — время начала лизиса, ML (%) — доля лизированного сгустка в конце измерений, ОКС — острый коронарный синдром.

факторами риска ИБС. Среди пациентов с ОКСбпСТ достоверно чаще встречались пациенты со стенокардией напряжения и острым инфарктом миокарда в анамнезе.

Критерии включения в исследование. Возраст пациентов более 18 лет; ОКС; давность заболевания менее 48 часов; проведение коронарографии; подписанное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения из исследования. Острая сердечная недостаточность, рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, механические осложнения острого инфаркта миокарда при поступлении; невозможность интерпретации и анализа данных электрокардиограммы (блокада левой ножки пучка Гиса, ритм ЭКС); активный онкологический процесс; сопутствующие системные заболевания; известные острые воспалительные процессы на момент поступления; невозможность проведения дезагрегантной терапии; невозможность проведения чрескожного коронарного вмешательства; отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ОИМ выставлялся в соответствии с третьим международным определением острого инфаркта миокарда, опубликованным в 2012г [3]. Диагноз нестабильной стенокардии выставлялся пациентам с соответствующей клинической картиной, отрицательным тропониновым тестом и выявленными значимыми стенозами при проведении коронароангиографии.

К группе контроля относились лица без признаков ИБС, не получающие дезагрегантную или антикоагулянтную терапию.

Кровь для исследования забиралась до проведения коронароангиографии путем венепункции иглой Vasuette 21G в две пробирки с цитратом натрия. Пер-

вая пробирка использовалась для проведения ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM, Германия, по стандартной методике [4]. В качестве анализируемых параметров использовались: время начала свертывания (СТ), время формирования сгустка (CFT), время начала лизиса сгустка (LOT), максимальное формирование сгустка (MCF), максимальный лизис сгустка (ML), а также процент оставшегося тромба спустя 30, 45 и 60 минут от начала лизиса (LI 30, 45 и 60, соответственно). Вторая пробирка использовалась для анализа параметров тромбообразования и лизиса тромба на регистраторе Тромбодинамика “Немасоре”, Россия, по стандартной методике [5]. Для индукции лизиса добавлялся стандартный активатор с урокиназой. На основе полученных данных автоматически рассчитывались численные параметры динамики роста фибринового сгустка: задержка роста, скорость роста (начальная и стационарная), размер сгустка через 30 мин, плотность сгустка, наличие спонтанного тромбообразования, а также лизиса тромба: время начала лизиса, скорость прогрессирования лизиса, время лизиса сгустка.

Так как нашей задачей была в первую очередь оценка фибринолиза, мы модифицировали данные методики исследования, увеличив время анализа до 4 часов.

При статистической обработке полученных результатов использовался пакет программ STATISTICA 12.0 — стандартные методы оценки. Для сравнения количественных критериев использовался тест Манна-Уитни, для качественных параметров χ^2 . Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОКС и контрольной группы

Плотность тромба и его размер через 10 минут были достоверно выше у пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля (2867 усл. ед. против 25084 усл. ед, $p<0,001$; 41,8 мм vs 36,4 мм, $p<0,05$, соответственно), что свидетельствует о более мощной активации процессов тромбообразования у пациентов с ОКС. При этом процесс лизиса тромба также раньше начинался у пациентов с ОКС по сравнению с группой контроля. Так, время начала лизиса тромба было меньше среди пациентов с ОКС (79,4 мин vs 69,3 мин, $p<0,05$). Конечный результат, т.е. процент лизиса по окончании регистрации процесса в группе пациентов с ОКС был меньше (20,1% vs 23,1%, $p<0,05$).

Основные результаты сравнения контрольной группы и пациентов с ОКС представлены на рисунке 1.

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов ОИМпST и ОКСбпST

При оценке процесса образования тромба нами было выявлено, что оно течет быстрее среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМпST. Так, амплитуда образования тромба через 20 минут от начала процесса тромбообразования, а также максимальная плотность тромба, были достоверно выше у пациентов с ОКСбпST по сравнению с ОИМпST (56,2 мм vs 49,7 мм, $p=0,018$; 59 мм vs 53,2 мм, $p=0,011$; соответственно).

Лизис же тромба был медленнее среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМпST (62,26 мин vs 45,5 мин, $p=0,02$). Таким образом, мы видим, что тромб больше по размеру и медленнее лизируется среди пациентов с ОКСбпST по сравнению с пациентами с ОИМпST. Основные результаты сравнения показателей образования и лизиса тромбов у пациентов с ОИМ и ОКСбпST представлены на рисунке 2.

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОИМ и нестабильной стенокардией

Ожидаемое время лизиса (расчетный показатель) у пациентов с нестабильной стенокардией было выше, чем у пациентов с ОИМ (98,6 мин vs 58 мин, $p=0,04$). У пациентов с нестабильной стенокардией как время начала лизиса сгустка (81,2 мин vs 62,2, $p=0,02$), так и общее время лизиса сгустка (68,8 мин vs 47,6 мин, $p=0,004$) было достоверно выше, чем у пациентов с ОИМ. По результатам ротационной тромбоэластометрии у пациентов с нестабильной стенокардией максимальный размер сгустка была достоверно выше — 60 мм против 54,2 мм у пациентов с ОИМ ($p=0,02$). Основные результаты сравнения показателей образования и лизиса тромба у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Основным патогенетическим вариантом развития ОКС является дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием на ее поверхности. В некоторых случаях развивается полная окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии с развитием ОИМпST, в других же — просвет коронарной артерии перекрывается лишь частично. Результат будет зависеть от баланса между процессами тромбообразования и лизиса тромба (эндогенного фибринолиза). В процессе эндогенного фибринолиза основополагающей реакцией является переход плазминогена в плазмин под действием специфических активаторов, синтезирующихся большей частью в клетках эндотелия. Тканевой активатор плазминогена и урокиназный активатор плазминогена играют, безусловно, ключевую роль. В лите-

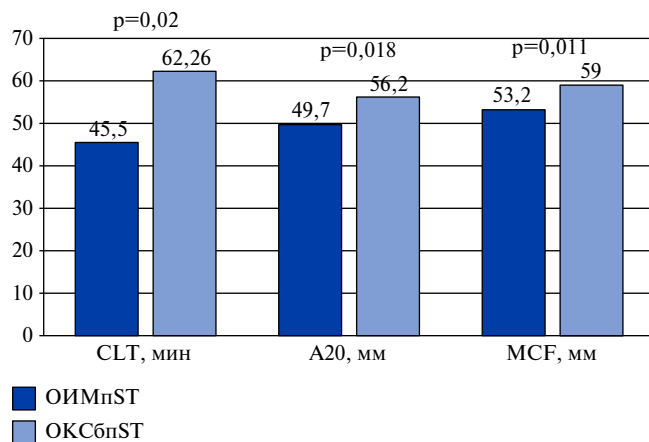


Рис. 2. Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОИМпST и ОКСбп ST (ROTEM, тромбодинамика).

Сокращения: CLT (мин) — время лизиса сгустка, A20 (мм) — амплитуда через 20 минут, MCF (мм) — максимальная сила сгустка, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом ST, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема ST.

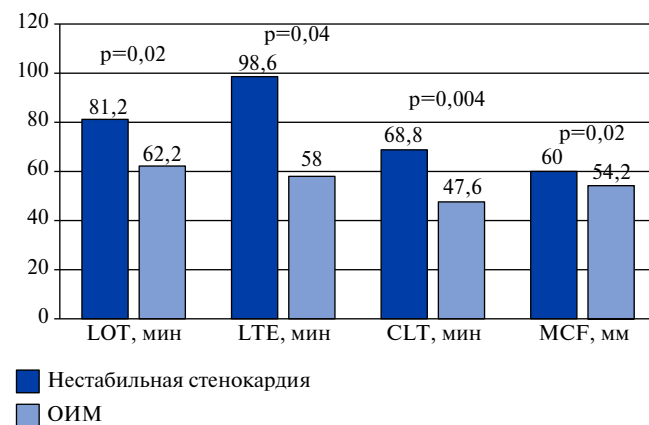


Рис. 3. Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ (ROTEM, тромбодинамика).

Сокращения: LOT (мин) — время начала лизиса, LTE (мин) — ожидаемое время лизиса сгустка, CLT (мин) — время лизиса сгустка, MCF (мм) — максимальная сила сгустка, ОИМ — острый инфаркт миокарда.

ратуре имеются противоречивые данные о корреляции уровня данных активаторов с прогнозом. Так, в исследовании MIRACLE повышенный уровень тканевого активатора плазминогена коррелировал с плохим прогнозом как у лиц без ИБС, так и больных ОКС [6]. Оказалось, что дело не только в активаторах плазминогена, но и в специфических ингибиторах активаторов плазминогена. Объясняется это тем, что в большинстве случаев при измерении уровня тканевого активатора плазминогена измеряется его комплекс со специфическим ингибитором активатора плазминогена. Именно повышенная концентрация этого комплекса отрицательно коррелирует с прогнозом [7].

Так как измерение отдельных факторов эндогенного фибринолиза имеет много неоднозначных

моментов, мы решили в нашей работе оценить глобальные процессы тромбообразования и эндогенного фибринолиза. В нашей работе мы использовали нативную ротационную тромбоэластометрию для оценки параметров роста и лизиса сгустка, который образуется в цельной крови, и регистратор тромбодинамики для подсчета параметров пространственно-временной динамики роста и лизирования фибринового сгустка в плазме крови пациентов. В тесте тромбодинамики происходит регистрация динамики образования фибринового тромба на поверхности, покрытой тканевым фактором, то есть моделируется повреждение сосудистой стенки, таким образом, условия данной методики близки к условиям свертывания крови *in vivo*. Процесс фибринолиза же запускается добавлением малых доз урокиназы. Данный тест уже показал себя в оценке различных нарушений системы гемостаза [8, 9].

Нами были получены данные, что процесс тромбообразования, так же, как и процесс лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС по сравнению со здоровыми добровольцами. Этот результат может быть объяснен тем, что в крови у пациентов с ОКС на момент исследования уже имеются в большом количестве как активированные факторы свертывающей системы крови, так и индукторы эндогенного фибринолиза.

Интересны полученные результаты внутри группы пациентов с ОКС. Так, плотность тромба достоверно меньше, а процесс лизиса протекает достоверно лучше среди пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией. Эти неожиданные на первый взгляд данные могут

быть объяснены тем фактом, что у пациентов с ОИМпСТ и уже имеющимся массивным тромбообразованием в просвете сосуда активированы компоненты противосвертывающей и фибринолитической системы в большей степени по сравнению с самим процессом тромбообразования (тромбоз уже случился). В то время как у пациентов с нестабильной стенокардией процесс тромбообразования в самом разгаре (не случайно нестабильную стенокардию называют “предынфарктным состоянием”), а активность противосвертывающей и фибринолитической системы у большинства пациентов еще подавлена. Этот результат нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Соотношение процессов образования и лизиса тромба у пациентов с ОКС имеет ключевое значение, так как именно от этого и будет зависеть результат дестабилизации атеросклеротической бляшки. При измерении *in vitro* процесс тромбообразования и лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС, по сравнению с группой контроля, что говорит об исходно активированном состоянии гемостаза среди пациентов. Внутри же группы пациентов с ОКС оказалось, что чем больше уже имеющийся тромб в просвете коронарной артерии, тем активнее баланс сдвигается в сторону активации противосвертывающей и фибринолитической систем.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Bainey KR, Fu Y, Wagner GS, et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am Heart J*. 2008;156:248-55. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.018.
- Fefer P, Hod H, Hammerman H, et al. Relation of Clinically Defined Spontaneous Reperfusion to Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol*. 2009;103(2):149-53. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.050.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33:2551-67. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001.
- Meesters MI, Koch A, Kuiper G, et al. Instability of the non-activated rotational thromboelastometry assay (NATEM) in citrate stored blood. *Thromb Res*. 2015;136(2):481-3. doi:10.1016/j.thromres.2015.05.026.
- Vorobyov A, Ataullahanov F, Emelyanenko V, et al. Thrombodynamics analysis. *Modern medical technologies*. 2010;4:32-7. (In Russ.) Воробьев А, Атауллаханов Ф, Емельяненко В и др. Анализ пространственной динамики свертывания. *Современные медицинские технологии*. 2010;4:32-7.
- Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(1):1-8. doi:10.1161/JAHA.112.003103.
- Nordenhem A, Leander J, Hallqvist J, et al. The complex between tPA and PAI-1: Risk factor for myocardial infarction as studied in the SHEEP project. *Thrombosis Research*. 2005;116(3):223-32. doi:10.1016/j.thromres.2004.12.007.
- Sinauridze EI, Gorbatenko AS, Seregina EA, et al. Moderate plasma dilution using artificial plasma expanders shifts the haemostatic balance to hypercoagulation. *Sci Rep*. 2017;7(1):843. doi:10.1038/s41598-017-00927-w.
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. doi:10.1016/j.talanta.2017.12.055.