

## РОЛЬ D-ДИМЕРОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю. В. Никифоров<sup>1</sup>, Г. Г. Чернышева<sup>1</sup>, О. В. Вуколова<sup>2</sup>,  
Л. В. Молчанова<sup>1</sup>, М. Е. Евдокимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, Москва

### Role of Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Thrombotic Events in Patients with Chronic Coronary Heart Disease

Yu. V. Nikiforov<sup>1</sup>, G. G. Chernysheva<sup>1</sup>, O. V. Vukolova<sup>2</sup>, L. V. Molchanova<sup>1</sup>, M. Ye. Yevdokimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> O. M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow

**Цель исследования:** оценка показателей системы гемостаза у 15 кардиохирургических больных с хронической ишемической болезнью сердца. Определяли 10 показателей системы гемостаза на 4 этапах. Больные были разделены на две группы в зависимости от исходного уровня D-димеров. Исследование продемонстрировало, что, несмотря на разный изначальный коагуляционный потенциал и проведенное лечение, у всех больных перед выпиской сохранялась гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза. Очевидно, что необходимо пересмотреть стандартные подходы к диагностике нарушений в системе гемостаза и коррекции этих нарушений. **Ключевые слова:** кардиохирургия, коагулограмма, D-димеры, гиперкоагуляция, фибринолиз.

**Objective:** to estimate hemostatic parameters in 15 cardio-surgical patients with chronic coronary heart disease. Ten parameters of the hemostatic system were determined at 4 stages. The patients were divided into 2 groups in relation to the baseline level of D-dimers. The study demonstrated that hypercoagulation and depressed fibrinolysis retained despite the baseline coagulative potential and the performed therapy in all the patients before discharge. It is obvious that the standard approaches to diagnosing hemostatic disorders and correcting them should be revised. **Key words:** cardio-surgery, coagulogram, D-dimers, hypercoagulation, fibrinolysis.

Хирургическая реваскуляризация миокарда, выполняемая на остановленном или работающем сердце, ангиопластика и стентирование коронарных артерий сегодня являются самыми эффективными интервенционными вмешательствами у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Достижения мировой и отечественной клинической медицины свидетельствуют, что для улучшения результатов лечения больных с ОКС и ХИБС, сегодня необходимо учитывать некоторые принципиально важные тенденции в развитии кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии — реаниматологии. Одними из таких тенденций являются своевременная диагностика и коррекция нарушений в системе гемостаза на всех этапах интервенционного лечения данной категории больных. Особое значение это имеет для группы больных, подвергаемых реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК). В периоперационном периоде свертывающая и противосвертывающая системы организма много-

кратно подвергаются агрессивному фармакологическому и иному воздействию, а именно — применение дезагрегантов и антикоагулянтов в предоперационном периоде, полная гепаринизация с целью осуществления экстракорпорального кровообращения, значительная интраоперационная и послеоперационная кровопотеря, использование компонентов цельной крови (донорские или ауто-свежезамороженные плазма и эритроциты), применение аprotинина, протамин сульфата.

В хирургической практике лечения ИБС принципиально можно выделить два наиболее ответственных периода: а) непосредственный постперфузионный, в котором опасно развитие значимой гипокоагуляции, и, следовательно, послеоперационного кровотечения; б) отсроченный послеоперационный, в котором высока вероятность формирования гиперкоагуляционного синдрома и тромбообразования в реваскуляризованных коронарных артериях, что ведет к возобновлению клиники тяжелой стенокардии или ОИМ.

Показатели системы гемостаза у больных с ХИБС в динамике ( $M \pm m$ )

Показатели (норма)	Группа	Значения показателей на этапах исследования			
		I	II	III	IV
АВР (50–70 сек)	A (n=8)	59,5±5,35	59,6±4,8	77,1±5,4 <sup>^</sup>	50,4±4,99
	B (n=7)	54,9±7,25	62,8±6,24	75,0±3,99 <sup>^</sup>	65,8±6,45
АЧТВ (35–45 сек)	A (n=8)	30,1±2,06	32,6±1,5	33,3±2,26	30,1±1,36
	B (n=7)	30,0±1,9	33,7±1,9	29,8±0,98	30,9±1,2
Тромбиновое время (30–40 сек)	A (n=8)	29,8±1,2	30,7±1,17	34,6±3,5	27,3±2,03
	B (n=7)	30,5±0,9	28,2±0,9	30,3±1,8	29,0±0,89
МНО (1.0)	A (n=8)	0,93±0,03	0,91±0,02	0,94±0,03	0,93±0,02
	B (n=7)	0,94±0,032	0,96±0,04	0,91±0,02	0,92±0,03
Протеин С (НО, 0,7–1,5)	A (n=8)	0,77±0,03	0,83±0,07	1,03±0,24	0,93±0,06 <sup>^</sup>
	B (n=7)	0,79±0,09	0,73±0,06	0,98±0,1	1,03±0,13
Фибриноген (2–4 г/л)	A (n=8)	3,49±0,27**	3,6±0,21	3,7±0,3	5,8±0,51 <sup>^</sup>
	B (n=7)	2,28±0,34**	2,7±0,4	4,28±0,6 <sup>^</sup>	5,8±0,53 <sup>^</sup>
РКФМ (3–4×10 <sup>2</sup> г/л)	A (n=8)	7,06±1,23	6,0±0,96	11,8±1,93	20,8±2,5 <sup>^</sup>
	B (n=7)	7,14±1,61	7,5±1,25	19,0±3,12 <sup>^</sup>	20,5±3,5 <sup>^</sup>
Хагеман-зависимый фибринолиз (5–15мин)	A (n=8)	12,0±2,5	14,0±1,6**	21,0±0,9** <sup>^</sup>	37,6±5,2 <sup>^</sup>
	B (n=7)	6,4±1,7	7,6±2,3**	10,2±1,8**	26,0±6,5 <sup>^</sup>
Агрескрин-тест (14–18 сек)	A (n=8)	12,9±1,15*	12,0±1,5	11,25±1,5	11,0±0,76
	B (n=7)	9,4±0,9*	11,0±2,65	11,4±1,72	9,2±0,95
D-димеры (менее 0,3 мг/л)	A (n=8)	0,18±0,03**	0,51±0,26	0,15±0,02	0,75±0,13 <sup>^</sup>
	B (n=7)	0,54±0,06**	1,3±1,1	0,20±0,06 <sup>^</sup>	1,6±0,5 <sup>^</sup>

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – между группами на этапе; \*\* –  $p < 0,02$ ; ^ – достоверно относительно I этапа в группе.

Наиболее часто в клинической практике предтромботическое состояние определяют по увеличению концентрации фибриногена, укорочению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбиновому индексу, активности фибринолиза, хотя изменения этих тестов не всегда позволяют установить причинную связь с тромбозом. Отмечено также, что у части больных АЧТВ и антитромбин III не являются специфическими показателями тромбообразования. Кроме того, недостаточно исследованы нарушения в системе фибринолиза, способствующие тромбообразованию [1].

Независимые исследования в США и в Европе показали, что фибриноген является наиболее демонстративным показателем риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а, следовательно, и процессов тромбообразования. Чем выше уровень фибриногена в плазме, тем выше риск миокардиальных или церебральных событий [2].

В последние годы появились работы по диагностической ценности D-димеров-маркеров образования фибрина (предиктора коронарного тромбоза), которые образуются вследствие действия плазмина на поперечно-сшитый нерастворимый фибрин и, таким образом, отражают активацию системы гемостаза, состояние активности фибринолиза и степень гемостатического потенциала крови [3–5].

Цель – изучить динамику показателей системы гемостаза у больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда в условиях ИК в зависимости от предоперационного (базисного) уровня D-димеров.

## Материалы и методы

Исследованы 15 больных (мужчины – 11, женщины – 4) с ХИБС, стенокардией напряжения II–III-функционального класса по Канадской классификации стабильной стенокардии, постинфарктным и атеросклеротическим коронарокардиосклерозом, гипертонической болезнью II–III степени. Число коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами составляло, по данным коронарографии от 1 до 5, а фракция выброса по данным вентрикулографии левого желудочка сердца 54,5±7,6%. Из исследования исключены больные, имеющие патологию щитовидной железы, надпочечников, диабет и другие заболевания, оказывающие влияние на сосудистую стенку, а также больные, поступившие на лечение в кардиохирургическое отделение № 5 повторно.

У всех больных на четырех этапах – поступление в стационар (I этап), перед операцией (II этап), первые послеоперационные сутки (III этап), выписка из стационара (IV этап), определяли 10 показателей системы гемостаза: активированное время рекальцификации – (АВР), активированное частичное тромбопластиновое время – (АЧТВ), тромбиновое время – (ТВ), концентрация фибриногена по методу Клауса, количество растворимых комплексов фибрин-мономера – (РКФМ), скрининг нарушений в системе протеина С, международное нормализованное отношение – (МНО), время Хагеман-зависимого фибринолиза, содержание D-димеров, агрескрин-тест [6]. Показатели плазменного гемостаза определяли на коагулометре «Amelung» KC-4A фирмы «Eko-Med-Poll» производства Австрии с использованием реактивов фирмы «Технология стандарт» (Россия), D-димеры определяли методом иммунометрического анализа сэндвичного типа с использованием Nuso Card READER (Норвегия).

Больные, в зависимости от исходного уровня D-димеров разделены на 2 группы. Группу А составили 8 больных с исходным уровнем D-димеров, не превышающим их физиологических значений. Группу В составили 7 больных с уровнем D-димеров, превышающим физиологические значения. Исследованные группы больных были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, интраоперационной кровопотере, времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда. Полученные данные обработаны статистически с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что при однородной клинической картине заболевания на I этапе отмечена статистически достоверная разница в уровне D-димеров. Нормальный уровень D-димеров составляет 0,3 мг/л и в группе больных, у которых этот показатель не превышал нормальные величины, были менее выражены нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза (агрескрин-тест):  $12,9 \pm 1,15$  сек против  $9,4 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ). Отмечены были и различия по концентрации фибриногена в плазме крови и по активности Хагеман-зависимого фибринолиза. Это позволило нам разделить больных по уровню D-димеров плазмы крови на начальном этапе исследования на две группы, где, в первую группу вошли больные с содержанием D-димеров, не превышающих нормальные величины, а вторую группу составили больные с уровнем этих продуктов протеолитического распада фибрина от 0,54 до 1,6 мг/л.

В таблице представлены результаты определенных показателей системы гемостаза на всех этапах исследования. Данные демонстрируют, что АВР на I, II, IV этапах исследования находилось в пределах нормальных значений, на III этапе незначительно удлинено. Лишь у некоторых больных группы В на I и IV этапах исследования наблюдалось укорочение времени АВР. Этот тест характеризует общую коагуляционную активность плазмы крови и частично тромбоцитарный гемостаз [7]. Агрескрин — тест, характеризующий тромбоцитарный гемостаз, при нормальных, незначительно повышенных и даже незначительно сниженных значениях количества тромбоцитов у исследованных больных — на всех IV этапах исследования — говорит о гиперагрегации тромбоцитов у данной категории больных. При этом на I этапе исследования между А и В группами были отмечены достоверные различия. АЧТВ на всех этапах исследования было укорочено и в А и В группах, что свидетельствует об активации внутреннего пути свертывания и повышении активности плазменных факторов. МНО было ниже нормы на всех этапах исследования в обеих группах, что свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания.

Тромбиновое время на I, II, IV этапах исследования было незначительно укороченным в обеих группах, что также свидетельствует об ускорении 2 и 3 фазы свертывания и активации тромбогенеза. На III этапе в обеих группах сохранялась гиперкоагуляция и нарушения в различных звеньях гемостаза, а ТВ и уровень D-димеров находились в пределах нормы, что связано, вероятно, с профилактикой ДВС-синдрома после окончания оперативного вмешательства дозированной антикоагулянтной терапией, вызывающей резкое падение D-димеров [5].

Протеин С на всех этапах исследования находился в пределах нормы в обеих группах, несмотря на четко выраженную гиперкоагуляцию, обусловленную, видимо, недостатком ингибиторов, в частности, антитромбина III, либо недостатком эндогенного гепарина, являющегося его кофактором и существенно увеличивающего скорость инактивации тромбина и X активного фактора (немедленное ингибирование). На всем протяжении исследования наблюдалось постепенное незначительное увеличение протеина С в обеих группах, что является положительным фактом, поскольку протеин С ингибирует не только активированные факторы V, VIII, но и является ингибитором активатора плазминогена PAI-1, проявляя, таким образом, профибринолитическую активность [8].

РКФМ на всех этапах исследования росли пропорционально увеличению фибриногена, что также свидетельствовало об активации свертывания, так как эти вещества являются индикаторами тромбинемии, т. е. увеличение уровня РКФМ в крови является критерием увеличения тромбина — ключевого фермента свертывания крови. Это говорит о наличии протромботического состояния или гиперкоагуляции. При выявлении гиперкоагуляции, увеличенной тромбогенной активности или нарушении коагуляционно-тромботического потенциала, имеется основание для назначения анти-тромботической терапии [9].

Характер и степень нарушения Хагеман-зависимого фибринолиза изменялись неоднозначно. Хотя этот тест не отражает вклад форменных элементов в лизис сгустка, он широко применяется для оценки фибринолиза плазмы крови. На I и II этапе исследования время Хагеман-зависимого фибринолиза в обеих группах находилось в пределах нормы. В группе В время лизиса было статистически достоверно ускорено, а у некоторых больных этой группы наблюдался гиперфибринолиз. Эти факты — гиперагрегация, пониженный фибриноген, более короткое время лизиса сгустка и повышенный уровень D-димеров, свидетельствовали о том, что у больных группы В уже на первом этапе исследования было повышено потребление факторов свертывания (в частности, фибриногена, который шел на образование сгустков) и присутствовал вторичный фибринолиз, который также свидетельствовал о тромботическом состоянии. На III этапе исследования время Хагеман-зависимого фибринолиза в группе А было незначительно удлинено, а в группе В находилось в пределах нормы ( $p < 0,02$ ), уровень D-димеров в обеих группах находился в пределах нормы, что определяется профилактикой ДВС-синдрома после оперативного вмешательства. На IV этапе исследования время лизиса в обеих группах — удлинено (в А группе —  $37,6 \pm 5,2$  мин и в В —  $26,0 \pm 6,5$  мин) в связи с коагу-

лопатией потребления и накоплением ингибиторов фибринолиза [10]. В коагулограмме всех больных преобладала гиперкоагуляция, что является естественным следствием оперативного вмешательства и, тем не менее, должно рассматриваться как фактор риска для развития тромбозов в этом периоде. Налицо все признаки активации внутрисосудистого тромбообразования, о чем свидетельствуют в первую очередь высокий уровень D-димеров в обеих группах (см. таблицу), уровень фибриногена значительно повышен, МНО — менее 1, АЧТВ укорочено, тромбиновое время укорочено, время агрегации тромбоцитов укорочено — эти факты свидетельствуют о нарушениях в тромбоцитарно-сосудистом и плазменном звеньях гемостаза, низкой эффективности применяемой терапии и потенциальной угрозе развития тромбоза.

Таким образом, на заключительном этапе уровень D-димеров свидетельствует о гиперкоагуляции в обеих группах. Эти данные подтверждают мнение авторов о том, что, несмотря на широкую вариабельность уровня D-димеров, этот параметр весьма полезен для оценки степени повышения свертываемости крови [11]. Показано также, что D-димеры не коррелируют с уровнем протеина С или с фактором VII [4].

Сроки госпитализации больных группы В составили  $23,9 \pm 3,3$  дня против  $29,6 \pm 4,3$  дней у больных группы А. Можно полагать, что у больных группы В раньше включилась сложная цепь компенсаторно-приспособительных механизмов специфических и неспецифических, направлен-

ных на восстановление организма, которые носят, прежде всего, защитный характер и направлены на приспособление организма к новым условиям и скорейшее выздоровление. Эти результаты совпадают с другой точкой зрения, что увеличение уровня D-димеров определяет лизис микроваскулярных фибриновых отложений, наблюдаемых при циркуляторных нарушениях и, таким образом, отражает степень ликвидации микроциркуляторной недостаточности [3, 12].

Очевидно, что необходимо пересмотреть стандартные подходы к диагностике нарушений в системе гемостаза, коррекции этих нарушений и уделить особое внимание пациентам с высоким коагуляционным потенциалом и низкой фибринолитической активностью.

## Заключение

Проведенное исследование показателей гемостаза у больных с ХИБС перед операцией реваскуляризации миокарда свидетельствует о разнонаправленных нарушениях в системе гемостаза: время агрегации тромбоцитов, Хагеман-зависимого фибринолиза, уровня D-димеров и содержание фибриногена отличает одну группу больных от другой. Несмотря на разный начальный коагуляционный потенциал и проведенное лечение у всех больных перед выпиской сохранялась гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза. Таким образом, повышение уровня D-димеров является показателем не только внутрисосудистого тромбообразования, но и состоятельности фибринолиза.

## Литература

1. Donmez A., Aksu K., Celik H. A. et al. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor in Bence's disease. *Thrombosis Res.* 2005; 115 (4): 287–292.
2. Bauer K. A., Rosendaal F. R., Heit J. A. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology* 2002; 1: 353–378.
3. Mills J. D., Mansfield M. W., Grant P. J. Tissue plasminogen activator, fibrin-D-dimer and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biology* 2002; 22: 704–709.
4. Lowe G. D. O., Sweetnam P. M., Garnel J. W. G. et al. C-reactive protein, fibrin-D-dimer, and risk of ischemic heart disease (The Caerphilly and Speedwell studies). *Arterioscl. Vascul. Biology* 2004; 24: 1957–1962.
5. Папаян Л. П., Князева Е. С. D-димер в клинической практике. М.: ООО Инсайт полиграфик; 2002.
6. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ; 1997.
7. Эмануэль В. Л., Лаевская Н. Д., Вавилова Т. В. Клиническая лабораторная диагностика: гемограмма и коагулограмма. СПб.; 1996.
8. Хоффманн Ф. Полезные факты о коагуляции. М.: Рош-Москва; 2000.
9. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2916–2917.
10. Баркаган З. С., Момот А. П. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. Барнаул; 1998.
11. Mohe I., Drouet L., Charsany O. et al. D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic arterial fibrillation. *Thrombosis Res.* 2002; 107(1): 1–6.
12. Angsteurm M. W. A., Reiningger A. J., Spannagl M. D-dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOP and APACHE II scores. *Thrombosis Res.* 2004; 113 (6): 353–359.

Поступила 12.04.06