

Ю.О. Золотухіна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Фібринолітична активність крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Мета — проаналізувати показники фібринолізу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та без нього, визначити вплив факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) при діагностованому ЦД 2-го типу та обговорити їх роль у захворюваності та смертності від ССЗ у цих пацієнтів. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 50 пацієнтів: 25 — з ІХС і 25 — з ІХС та ЦД 2-го типу. До контрольної групи увійшли 25 відносно здорових осіб, зіставних за віком та статтю. **Результати.** У пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу виявлено зниження активності плазміногену на 16,83% порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) при достовірному підвищенні вмісту інгібітору активатора плазміногену-1. При аналізі груп між собою відмічено достовірні зміни таких показників: у пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу подовжені час еуглобулінового лізису на 22,06% та XIII-залежний фібриноліз на 30,24% порівняно з пацієнтами без супутнього ЦД 2-го типу. Рівень плазміногену був нижчий на 15,09%, а інгібітору активатора плазміногену-1 — вищий на 14,42% при супутньому ЦД 2-го типу. **Висновки.** У пацієнтів з ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та без нього спостерігали пригнічення фібринолітичної активності, що в свою чергу підвищує ризик ССЗ. При ІХС із супутнім ЦД 2-го типу відмічено більш значне пригнічення фібринолітичної активності плазми крові.

Ключові слова: тромбоз, гемостаз, ішемічна хвороба серця, фібринолітична система, цукровий діабет 2-го типу.

Вступ

На основі даних міжнародних досліджень в останні роки продовжується коригування та вдосконалення сучасних стандартів профілактики, діагностики та лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). На думку Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) і Американської колегії кардіологів (American College of Cardiology — ACC), основні фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) — тютюнопаління, малорухливий спосіб життя, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, ожиріння та цукровий діабет (ЦД) (табл. 1). За статистичними даними, майже 68% хворих на ЦД віком ≥ 65 років помирають від різних ССЗ, 16% — від інсульту. Смертність від ССЗ серед дорослих хворих на ЦД в 2–4 рази частіша, ніж у пацієнтів без ЦД (Grant P.J., 2007).

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ССЗ

Фактори ризику	
Основні незалежні	Вік Тютюнопаління ЦД Гіперліпідемія Артеріальна гіпертензія
Додаткові	Підвищення рівня гомоцистеїну Підвищення рівня ліпопротеїнів Підвищення рівня тригліцеридів Підвищення маркерів запалення
Провокуючі	Підвищення тромбогенної активності Абдомінальний тип ожиріння Етнічні особливості Сімейний анамнез Ожиріння Низький рівень фізичної активності Психосоціальні фактори

ЦД — один із основних факторів ризику розвитку ССЗ. Тривала гіперглікемія призводить до пошкодження судин за допомогою декількох механізмів, один з яких — оксидативний стрес (Dresslerová I., Vojáček J., 2010). Зміни функціонального стану ендотелію, порушення гемостазу та метаболічний синдром відіграють важливу роль у розвитку ІХС, чим зумовлюють тяжкість перебігу та прогноз захворювання (Egem C. et al., 2005).

На сьогодні велику увагу приділяють розвитку та розробці профілактичних програм. Все більше досліджень спрямовано на пошук нових, у тому числі лабораторних, маркерів, які стосу-

ються розвитку ССЗ та їх ускладнень. В якості маркерів пропонують використовувати вміст в плазмі крові фібриногену, фактора Віллебранда, тканинного активатора плазміногену (ТАП), інгібітору активатора плазміногену (ІАП) та ін. (Stec J.J. et al., 2000).

Зниження антикоагулянтної активності крові та пригнічення фібринолізу внаслідок підвищення вмісту ІАП та антиплазмінів відмічають у більшості пацієнтів із хронічною коронарною недостатністю, що є ознакою вираженого атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця. У крові фібриноліз руйнує фібрин і підтримує прохідність судин, а в тканинах він руйнує позаклітинний матрикс і контролює клітинну адгезію та міграцію і таким чином бере участь у ремодельованні тканин (Dellas C., Loskutoff D.J., 2005). Основним регулятором фібринолітичної системи є ІАП типу 1 (ІАП-1), який зв'язує та пригнічує ТАП, і активатор плазміногену (ПГ) урокінази, які моделюють ендогенний фібриноліз (Sclavo M., 2001).

У фізіологічних умовах існує баланс між активаторами ПГ та інгібіторами, але дисбаланс може бути викликаний зниженням рівня ТАП або підвищенням ІАП-1. Цей претромботичний стан у хворих на ЦД пояснюється декількома гіпотезами. Одна з них ґрунтується на даних досліджень, в яких відмічено високий рівень ІАП-1 у хворих на ЦД (Stec J.J. et al., 2000; Martín-Timón I. et al., 2014). Високі концентрації ІАП-1 пов'язані з підвищенням ССЗ. В одному спостереженні, в якому визначали відношення ІАП-1 до таких факторів, як вік і стать, у пацієнтів із ССЗ та ЦД 2-го типу, виявлено, що з віком рівень ІАП-1 знижується, а концентрація Д-димерів, навпаки, збільшується, що й стало наслідком підвищення фібринолізу (Stec J.J. et al., 2000; McBane R.D. 2nd et al., 2010).

Суть іншої гіпотези претромботичного стану в тому, що гіперглікемія стимулює протеїновий процес глікозилювання, такий як фібриноген, і впливає на фізіологічну структуру згустку. Як результат, він стає більш стійкий до деградації плазміну (Martín-Timón I. et al., 2014). Важливість тромботичного ризику продемонструвала роль фібрину в патогенезі атеротромботичних порушень. При прогресивних атеросклеротичних ураженнях в коронарних судинах тромбоцитарні тромби формуються на розірваних бляшках, що призводить до нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда (Gosk-Bierska I. et al., 2002).

Деякі автори вважають, що підвищені показники фібриногену, фактора VII та фактора Віллебранда у хворих на ЦД є предикто-

рами коронарного атеросклерозу та серцево-судинними факторами ризику. Відмічено пригнічення фібринолізу при високих концентраціях ІАП-1 в плазмі крові, як в осіб з нормоглікемією з резистентністю до інсуліну, так і у хворих на ЦД 2-го типу (Dresslerová I., Vojáček J., 2010).

Зв'язок між гіперінсулінемією та тромботичним потенціалом може пояснити підвищений ризик ССЗ при ЦД 2-го типу (Schneider D.J. et al., 1993), але докази, що підтверджують це, обмежені аналізом рівнів ІАП-1 або фібриногену в осіб з нормальною толерантністю до глюкози чи невеликими групами хворих на ЦД (Erem S. et al., 2005).

Мета — проаналізувати показники фібринолізу у пацієнтів з ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та без нього, визначити вплив факторів ризику ССЗ при встановленні діагнозу ЦД 2-го типу, обговорити їх роль у захворюваності та смертності від ССЗ у цих пацієнтів.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 50 пацієнтів, яких госпіталізовано в кардіологічне та ендокринологічне відділення Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця» (клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) з клінічними ознаками ІХС. Пацієнти розділені на дві групи: 25 — з ІХС, 25 — з ІХС та ЦД 2-го типу. До контрольної групи увійшли 25 відносно здорових осіб, зіставних за віком та статтю.

ІХС діагностовано на основі даних про перенесений інфаркт міокарда чи серцеву недостатність, встановлені на ехокардіограмі та за допомогою стандартних опитувальників. До критеріїв виключення відносили: відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні, лікування антитромботичними засобами (окрім ацетилсаліцилової кислоти) впродовж попередніх кількох місяців, наявність супутньої патології у стадії декомпенсації (підозра на гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка печінкова або ниркова недостатність, онкологічні захворювання, раніше діагностовані захворювання системи гемостазу). В усіх обстежених виявлено артеріальну гіпертензію II стадії.

Аналіз даних проводили за допомогою контрольних карт, в які вносили паспортні, антропометричні дані, фактори ризику, особливості розвитку та перебігу захворювання, в тому числі ускладнення, результати лабораторних та інструментальних обстежень, програми лікування та реабілітації. Всі дані з карт обстеження заносили до бази даних, створеної у програмі «Statistica 13.0». У дослідженні використано дані, отримані в рамках клініко-інструментального обстеження пацієнтів (електрокардіографія у 12 відведеннях, функціональний стан міокарда, ступінь гіпертрофії лівого шлуночка, а також показники внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки за даними ехокардіографії на апараті «Aloka-2000», Японія).

З метою виявлення особливостей змін гемокоагуляції досліджували венозну кров, взяту з ліктьової вени при поступленні пацієнта у відділення до початку лікування. Забір крові здійснювали з дотриманням усіх вимог, що висувають для коагулологічних досліджень, тобто полістироловим шприцом у полістироловій центрифужній градуйованій пробірці з пробкою, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Дослідження, згідно із загальноприйнятими методиками, проводили у бідній на тромбоцити плазмі крові. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 об./хв протягом 20 хв (Баркаган З.С., Момот А.П., 2008).

Вивчення фібринолітичної (плазмінової) системи крові здійснювали шляхом визначення часу еуглобулінового лізису (ЧЕЛ), ХІІа-залежного фібринолізу (Хагеман-залежний фібриноліз (ХЗФ)), активності проферменту плазміну — ПГ, вмісту ІАП-1.

ЧЕЛ визначали шляхом вимірювання часу спонтанного лізису згустку (в умовах виключення інгібуючої дії антиплазмінів), що отримується з еуглобулінової фракції плазми крові при додаванні до неї розчину хлориду кальцію (Баркаган З.С. і соавт., 2002).

Для вивчення потенційної здатності ПГ до активації застосовували метод визначення ХЗФ, який ґрунтується на тому, що лізис еуглобулінів, отриманих з обробленої каоліном плазми, прискорюється. За допомогою каоліну активується «місток»: «фактор ХІІ → калікреїн → ПГ», після чого визначають ЧЕЛ за такої активації (Берковський А.Л. і соавт., 2000).

Активність ПГ визначали оптичним амідолітичним методом із застосуванням хромогенного субстрату. Принцип методу полягає у тому, що при додаванні стрептокінази до розведеного зразка досліджуваної плазми утворюється ПГ-стрептокіназний комплекс, який має властивість розщеплювати хромогенний субстрат. Швидкість гідролізу нітроанілінового зв'язку хромогенного субстрату залежить від концентрації у зразку ПГ. Зміни оптичної густини на спектрофотометрі реєстрували при довжині хвилі 405 нм після додавання оцтової кислоти (Баркаган З.С. і соавт., 2002).

Вміст ІАП-1 визначали із застосуванням іммобілізованих моноклональних антитіл проти ІАП-1 за допомогою імуноферментного аналізу за принципом подвійного антитіла, подібного до ELISA, описаного Р.Д. Declerck та співавторами (1988), із використанням покритого антитіла (МА-7D4B7). Визначення активності ІАП-1 проводили за допомогою приладу для проведення імуноферментних аналізів «SUNRISE-RC» («Tekan», Австрія) із використанням реагентів фірми «Biopool TintElize» (США).

Усі методики, засновані на визначенні часу згортання, проводили з використанням кулькового коагулометра «Amelung KC 1A».

Для аналізу стану фібринолітичної системи крові оцінювали активність проферменту плазміну — ЧЕЛ, ХЗФ, ПГ, вмісту ІАП-1. Для виведення нормативних показників коагуляції крові обстежено 25 практично здорових осіб (контрольна група), зіставних за віком та статтю із досліджуваними хворими.

Для отримання результатів статистичного аналізу використовували стандартні методи оцінки достовірності відмінностей у досліджуваних групах. Порівняння показників між групами проводили за допомогою непараметричного U-тесту Манна — Уїтні та точного критерію Фішера. Різницю між показниками вважали достовірною при значенні $p < 0,05$. Математичну обробку результатів проводили за використанням електронних таблиць «Microsoft Excel 2010» та пакета програм статистичної обробки «Statistica for Windows v. 13.0» («Stat Soft», США).

Результати та їх обговорення

У ході дослідження відмічено зниження рівня ПГ та підвищення ІАП-1 порівняно з контролем, а також подовження ЧЕЛ та ХЗФ.

При збереженому балансі між ланками гемокоагуляційного гомеостазу активація згортання призводить водночас до посилення фібринолізу. Це підтримує рідкий агрегатний стан крові та запобігає тромботворенню, що відбувається за рахунок ХЗФ. Серед обстежуваних спостерігали значне подовження ХЗФ в 2,2 раза порівняно з контролем, а у пацієнтів із ІХС — на 53,5%. Така спрямованість підтверджувалася і показниками ЧЕЛ, який був значно подовжений в обох досліджуваних групах (на 55,06 та 20,85% відповідно). Зміна цих показників свідчить про пригнічення фібринолізу, найбільше у пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2-го типу (табл. 2).

Таблиця 2. Показники фібринолізу у групах пацієнтів

Показник	ІХС	ІХС + ЦД 2-го типу	Контроль	p
ЧЕЛ, хв	238,04±16,21**	305,4±10,03**	196,96±8,59	<0,001
ХЗФ, хв	13,75±1,3**	19,71±3,27**	8,96±2,63	<0,001
ПГ, %	87,95±2,84*	76,42±4,88**	93,96±8,85	<0,001
ІАП-1, нг/мл	25,1±1,64	29,33±1,72**	24,13±1,49	<0,001

Достовірність відносно групи контролю: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Фібринолітична активність крові переважно визначається вмістом ПГ, його інгібіторним та активаторним потенціалом. Показник ЧЕЛ фактично є відображенням співвідношення активності ПГ з ІАП-1. Серед інгібіторів ІАП-1 вважають найпотужнішим, тому його обрано для визначення. У пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу виявлено зниження активності ПГ на 16,83% відносно контролю ($p < 0,001$) при достовірному підвищенні вмісту ІАП-1. При аналізі груп між собою відмічено достовірні зміни таких показників: у пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2-го типу подовження ЧЕЛ на 22,06% та ХЗФ на 30,24% порівняно з хворими без супутнього ЦД 2-го типу. Рівень ПГ був нижчий на 15,09%, ІАП-1 — вищий на 14,42% при супутньому ЦД 2-го типу.

Висновки

1. У пацієнтів з ІХС із ЦД 2-го типу та без нього спостерігали пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, що в свою чергу підвищує ризик розвитку ССЗ у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу.

2. При ІХС із супутнім ЦД 2-го типу відмічено більш значне пригнічення фібринолітичної активності плазми крові.

3. Значне зниження концентрації ПГ в крові у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу інгібує ендogenousний фібриноліз. Зв'язок між фібринолізом і ССЗ може залежати від стану судинного русла, що суттєво підвищує ризик розвитку макро- і мікросудинних пошкоджень у пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2-го типу.

Список використаної літератури

Баркаган З.С., Момот А.П. (2008) Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Ньюдиамед, Москва, 292 с.

Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. (2002) Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов. Клин. фармакол. тер., 11(1): 78–82.

Берковский А.Л., Васильев С.А., Сергеева Е.В., Козлов А.А. (2000) Влияние состава АЧТВ-реагентов на их чувствительность при определении активности факторов свертывания. Клин. лаб. диагн., 4: 34–38.

Declerck P.J., Alessi M.C., Verstreken M. et al. (1988) Measurement of plasminogen activator inhibitor 1 in biologic fluids with a murine monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay. Blood, 71(1): 220–225.

Dellas C., Loskutoff D.J. (2005) Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. Thromb. Haemost., 93(4): 631–640.

Dresslerová I., Vojáček J. (2010) Diabetes mellitus and ischemic heart disease. Vnitr. Lek., 56(4): 301–306.

Erem C., Hacıhasanoğlu A., Celik S. et al. (2005) Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. Med. Princ. Pract., 14(1): 22–30.

Gosk-Bierska I., Adamiec R., Alexewicz P., Wysokinski W.E. (2002) Coagulation in diabetic and non-diabetic claudicants. Int. Angiol., 21(2): 128–133.

Grant P.J. (2007) Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J. Intern. Med., 262(2): 157–172.

Martin-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F.J. (2014) Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? World J. Diabetes, 5(4): 444–470.

McBane R.D. 2nd, Hardison R.M., Sobel B.E.; BARI 2D Study Group (2010) Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). Am. J. Cardiol., 105(1): 17–24.

Schneider D.J., Nordt T.K., Sobel B.E. (1993) Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. Diabetes, 42(1): 1–7.

Sclavo M. (2001) Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences. Ital. Hear J. Suppl., 2(2): 125–141.

Stec J.J., Silbershatz H., Tofler G.H. et al. (2000) Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. Circulation, 102(14): 1634–1638.

Фибринолитическая активность крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа

Ю.А. Золотухина

Резюме. Цель — проанализировать показатели фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него, определить влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при диа-

гностированном СД 2-го типа и обсудить их роль в заболеваемости и смертности от ССЗ у таких пациентов. **Объект и методы исследования.** Обследовано 50 пациентов: 25 — с ИБС и 25 — с ИБС и СД 2-го типа. Контрольную группу составили 25 относительно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. **Результаты.** У пациентов с ИБС и СД 2-го типа выявлено снижение активности плазминогена на 16,83% по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) при достоверном повышении содержания ингибитора активатора плазминогена-1. При анализе групп между собой отмечены достоверные изменения следующих показателей: у пациентов с ИБС и СД 2-го типа удлинены время зуглобулинового лизиса на 22,06% и XIIa-зависимый фибринолиз на 30,24% по сравнению с пациентами без сопутствующего СД 2-го типа. Уровень плазминогена был ниже на 15,09%, ингибитора активатора плазминогена-1 — выше на 14,42% при сопутствующем СД 2-го типа. **Выводы.** У пациентов с ИБС с СД 2-го типа и без него отмечено угнетение фибринолитической активности плазмы крови, что в свою очередь повышает риск ССЗ. При ИБС с сопутствующим СД 2-го типа отмечено более значительное угнетение фибринолитической активности плазмы крови.

Ключевые слова: тромбоз, гемостаз, ишемическая болезнь сердца, фибринолитическая система, сахарный диабет 2-го типа.

Fibrinolytic activity of blood in patients with ischemic heart disease with concomitant diabetes mellitus type 2

Yu.A. Zolotukhina

Summary. Aim — to analyze the parameters of fibrinolysis in patients with ischemic heart disease (IHD) with and without concomitant diabetes mellitus type 2 (DM2), to note the influence of cardiovascular risk factors when establishing the DM2 and discuss their position in the cardiovascular morbidity and mortality in such patients. **Materials and methods.** The 50 patients were examined: 25 with IHD and 25 — with IHD and DM2. The control group consisted of 25 age- and sex-matched healthy individuals. **Results.** In patients with IHD with DM2, a decrease in plasminogen activity by 16.83% relative to control ($p < 0.001$) was noted with a significant increase in the content of the plasminogen activator inhibitor-1. In analyzing the groups, there were significant changes in the following indices: in patients with IHD with DM2, elongation of the euglobulin lysis time by 22.06% and XIIa-dependent fibrinolysis by 30.24% relative to patients without DM2. The plasminogen level was lower by 15.09%, and the plasminogen activator inhibitor-1 was higher by 14.42% when adding DM2. **Conclusions.** In patients with IHD with and without concomitant DM2, the suppression of fibrinolytic activity was observed, which in turn leads to the increase of the risk of cardiovascular diseases. In IHD with concomitant DM2, more severe inhibition of fibrinolytic activity of plasma was observed.

Key words: thrombosis, hemostasis, ischemic heart disease, fibrinolytic system, diabetes mellitus type 2.

Адреса для листування:

Золотухина Юлія Олександрівна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1
E-mail: juliazolot@gmail.com

Одержано 13.12.2018