

УДК 616.831: 616.15

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КОАГУЛЯЦІЙНОГО
ГЕМОСТАЗУ, АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ-ПРОТЕОЛІЗУ ТА
ЗМІНИ РІВНЯ ГЛІАЛЬНОГО
ФІБРИЛЯРНОГО КИСЛОГО БІЛКУ В ПЛАЗМІ
КРОВІ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ**

*Кавуля Е. В., аспірант кафедри нервових хвороб, психіатрії та
медичної психології Буковинського державного медичного
університету*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

*КЛЮЧОВІ СЛОВА: коагуляційний гемостаз, система фібринолізу-
протеолізу, гліальний фібрилярний кислий білок, дисциркуляторна
енцефалопатія, фібриляція передсердь*

ВСТУП

Серед причин порушень кровообігу головного мозку найважливішими є атеросклероз магістральних артерій голови, захворювання серця з великим ризиком тромбоемболії, зокрема фібриляція передсердь, та артеріальна гіпертензія. Вплив на ці чинники є запорукою успішного лікування хронічних порушень мозкового кровообігу, до яких належить і дисциркуляторна енцефалопатія.

Важлива роль реологічних змін крові, тромбоцитарно-ендотеліальної ланки гемостазу та гемодинамічних порушень в генезі дисциркуляторної енцефалопатії зумовлюють їх всебічне вивчення та дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 85 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) (27 жінок та 58 чоловіків) віком від 60 до 73 років, які перебували на лікуванні в неврологічному та кардіологічному відділеннях Чернівецького обласного госпіталю інвалідів війни. До критеріїв включення у групи обстежуваних відносились: наявність ДЕ I чи II стадій, постійна форма фібриляції передсердь (ФП). Хворих на ДЕ III стадії, II та III ступенями гіпертонічної хвороби, пароксизмальною формою ФП, цукровим діабетом до груп

обстеження не включали. Групу контролю склали 26 практично здорових осіб відповідної статі та віку.

Діагноз ДЕ I та II стадії встановлювався на підставі критеріїв, розроблених інститутом неврології АМН СРСР. Згідно із Міжнародною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10) діагноз ДЕ відповідає рубриці I 67.9, причому ДЕ I стадії відповідає ремітуючій стадії, а ДЕ II стадії — субкомпенсованій стадії хронічної недостатності мозкового кровообігу. Діагноз ФП виставляли на підставі клінічного обстеження, даних електрокардіографії та ехокардіографії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ:

З метою вивчення коагуляційних властивостей крові досліджували рівень фібриногену (ФГ) в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), XIII фактора, Хагеман-залежний фібриноліз (ХЗФ) та потенційну активність плазміногену (ПАП) у хворих на ДЕ та ФП.

Концентрація ФГ у пацієнтів з ДЕ без ФП достовірно перевищувала показники контрольної групи на 37,5%. Показники ФГ у пацієнтів з ДЕ та ФП на 70,8% вірогідно перевищували контроль та на 24,2% відповідні показники в групі порівняння, що, власне, характеризує надмірне тромбоутворення та погіршення реологічних властивостей крові при ФП.

Активність АТ III вірогідно зменшувалась в обох групах. При ДЕ зниження цього показника щодо контролю складало 13,7%. У групі хворих на ДЕ з ФП активність АТ III була на 25,3% нижчою за контроль та на 10,2% — нижче за дані групи з ДЕ.

Зменшувалась і активність XIII фактора (фібринази), що правда достовірними були зміни тільки в групі з ДЕ та ФП — на 8,2% ($p \leq 0,05$ відносно контролю).

Показник ХЗФ статистично значуще подовжувався на 16,6% при ДЕ та на 49,7% при ДЕ з ФП. Наявність ФП поглиблювала цю відмінність — на 28,5% порівняно з групою ДЕ без ФП.

ПАП вірогідно зменшувалась — на 14,3% в пацієнтів з ДЕ, на 37,6% — у хворих на ДЕ з ФП. Різниця між групами пацієнтів, які страждали ДЕ та ДЕ з ФП складала 20,4% в групі з ФП.

Наступний етап нашого дослідження полягав у вивченні показників коагуляційного гемостазу залежно від стадії та наявності ФП (табл. 1).

Таблиця 1

**Параметри коагуляційного гемостазу у хворих
на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії та
наявності фібриляції передсердь**

Показники	Групи хворих				
	I група ДЕ I та ФП (M±m) (n=13)	II група ДЕ II та ФП (M±m) (n=12)	III група ДЕ I (M±m) (n=13)	IV група ДЕ II (M±m) (n=13)	V група Контроль (M±m) (n=26)
Фібриноген, г/л	4,0±0,15 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	4,3±0,22 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	3,1±0,19 P ₁ <0,05	3,4±0,12 P ₁ <0,001	2,4±0,11
Активність антитромбіну III, %	79,5±2,34 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	75,5±1,47 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	87,9±1,76 P ₁ <0,05	82,8±2,54 P ₁ <0,05	97,1±1,85
Активність XIII фактора, %	86,0±2,23 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	84,4±2,32 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	91,2±2,45 P ₁ >0,05	87,2±2,76 P ₁ <0,05	92,2±2,07
Хагеман- залежний фібриноліз, хв	31,2±0,46 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	35,5±0,79 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	24,5±0,58 P ₁ <0,05	27,4±1,04 P ₁ <0,001	22,3±1,31
Потенціальна активність плазміногена, хв.	16,8±1,76 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	14,7±1,76 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	20,3±0,47 P ₁ <0,05	17,6±1,34 P ₁ <0,001	21,6±1,68

Примітки:

1. n — кількість хворих у підгрупі;
- P₁ — вірогідність змін щодо контролю;
- P₂ — вірогідність змін між дослідними групами хворих на ДЕ з ФП від хворих на ДЕ без ФП відповідної стадії.

Зміни концентрації ФГ були достатньо вираженими, при цьому різниці відносно контролю були високовірогідними в усіх групах. Зростання відбувалося проградієнтно стадіям розвитку ДЕ та наявності ФП, із зростанням досліджуваного показника впродовж ДЕ I-II стадій на 29,2% та на 41,7% відповідно, впродовж ДЕ I-II стадій з ФП на 66,7% та на 79,2% відповідно. Наявність ФП поглиблювала відмінності на 26,5% при ДЕ I з ФП достовірно вище за ДЕ I без ФП (P≤0,05), на 29% при ДЕ II з ФП вище за ДЕ II без ФП (P≤0,01). В усіх групах рівень ФГ був суттєво вищим, ніж у практично здорових осіб, що, характеризує надмірне

тромбоутворення та погіршення реологічних властивостей крові при ДЕ та ДЕ із ФП.

Активність АТ III у хворих на ДЕ із ФП була вірогідно нижчою, ніж у хворих на ДЕ без ФП — на 10,6% при ДЕ I та на 9,7% при ДЕ II, а також суттєво відрізнялася від показників контрольної групи — на 22,1% та 28,6% у пацієнтів на ДЕ I з ФП та ДЕ II з ФП відповідно. У хворих досліджуваних груп без ФП зниження активності АТ III склало 10,5% при ДЕ I та 17,2% при ДЕ II. Вищезазначене є свідченням недостатності фізіологічної антикоагулянтної системи організму таких хворих.

Цілком очікуваним було й зниження активності XIII фактора у всіх групах відносно контролю. Вірогідніше ($P \leq 0,05$) зниження спостерігалось в пацієнтів з ДЕ II стадії — на 5,7% та при ДЕ II асоційованій з ФП — на 9,2% нижче за контроль.

Зростання ХЗФ щодо контролю було перманентним впродовж стадій розвитку ДЕ та наявності ФП. Так, при ДЕ I воно складало 9,9%, при ДЕ II — 22,9%, при ДЕ I з ФП — 39,9%, при ДЕ II з ФП — на 59,2% вірогідно вище за контроль. ФП поглиблювала ці зміни — на 27,3% при ДЕ I та на 29,6% при ДЕ II по відношенню до відповідних груп без ФП. Недостатню активність цього фактора можна пояснити його певною утилізацією у процесі гіперкоагуляції, оскільки фактор XII бере участь у першій фазі тромботичного синдрому — утворення протромбінази.

ПАП вірогідно зменшувалась як у хворих на ДЕ I (на 6,4%), так і на ДЕ II (на 22,7%) по відношенню до контролю. На фоні ФП відмінності поглиблювались — на 28,6% при ДЕ I, на 46,9% при ДЕ II достовірно нижче за контрольну групу. Порівнюючи групи по наявності ФП бачимо, що при ДЕ I ФП поглиблює цей показник на 20,8%, при ДЕ II — на 19,7% по відношенню до відповідних груп без ФП ($p \leq 0,001$).

Результати вивчення протеолітичної та фібринолітичної активності плазми у дослідних групах з ДЕ та ФП наведені нижче.

В досліджуваних групах показники лізису високомолекулярних білків (ЛВБ), лізису низькомолекулярних білків (ЛНБ) та лізису колагену (ЛК) переважали відповідні показники контрольної групи. При цьому статистично значущим було переважання ЛНБ в групі хворих на ДЕ з ФП — на 19,6% вище за контроль та на 13,3% вище за групу хворих на ДЕ ($p \leq 0,05$).

Оскільки процеси протеолізу та фібринолізу в організмі є фізіологічно пов'язаними, зміни торкнулись і фібринолітичної

активності плазми. Найбільш достовірним було зниження ферментзалежної фібринолітичної активності у пацієнтів з ДЕ на 12,9% нижче контролю та у хворих на ДЕ з ФП — на 33,9% відповідно. Різниця між хворими на ДЕ та супутньою ФП склала 18,6% зниження ФФА у групі з ФП.

Наступний етап нашого дослідження полягав у вивченні показників протеолітичної та фібринолітичної активності плазми залежно від стадії та наявності ФП (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії та наявності фібриляції передсердь

Показники	Групи хворих				
	I група ДЕ I та ФП (M±m) (n=13)	II група ДЕ II та ФП (M±m) (n=12)	III група ДЕ I (M±m) (n=13)	IV група ДЕ II (M±m) (n=13)	V група Контроль (M±m) (n=26)
ЛВБ (мкг азоказеїну / мл за 1 год)	1,89±0,043 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	1,91±0,063 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	1,74±0,086 P ₁ >0,05	1,79±0,085 P ₁ >0,05	1,69±0,076
ЛНБ (мкг азоальбуміну / мл за 1 год)	2,66±0,032 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001	2,96±0,162 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	2,45±0,163 P ₁ <0,001	2,52±0,086 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	2,35±0,169
ЛК (мкг азоколу / мл за 1 год)	0,82±0,076 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	0,87±0,091 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	0,72±0,033 P ₁ >0,05	0,78±0,044 P ₁ >0,05	0,70±0,055
СФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	1,34±0,056 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	1,29±0,034 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	1,42±0,045 P ₁ >0,05	1,37±0,049 P ₁ >0,05	1,48±0,027
НФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	0,72±0,078 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	0,73±0,017 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	0,69±0,026 P ₁ >0,05	0,70±0,029 P ₁ >0,05	0,69±0,018
ФФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	0,62±0,028 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	0,56±0,037 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	0,73±0,034 P ₁ >0,05	0,67±0,046 P ₁ <0,001	0,79±0,016

Примітки:

1. n — кількість хворих у підгрупі;

P₁ — вірогідність змін щодо контролю;

P₂ — вірогідність змін між дослідними групами хворих на ДЕ з ФП від хворих на ДЕ без ФП відповідної стадії.

В групі хворих з ДЕ I та ФП лізис високомолекулярних білків (ЛВБ) за реакцією з азоказеїномвірогіднопереважав показник контрольної групи на 11,8%. В цій ж групі лізис колагену за реакцією з азоколомстатистично значуще перевищував відповідний показник у пацієнтів з ДЕ I та ФП на 13,9%.

Зміни протеолізу низькомолекулярних білків за реакцією з азоальбуміном мали достовірніші відмінності. Цей показник в групі хворих з ДЕ I був вище за контроль на 4,3%. В групі з ДЕ I та ФП переважання склало 8,6% вище за попередню групу з ДЕ I. Показник ЛНБ у пацієнтів хворих на ДЕ II та ФП перевищував групу з ДЕ II на 17,5% ($p \leq 0,05$).

Серед змін показників фібринолітичної активності, найбільш вірогідними були зміни з боку ФФА. Зокрема, у хворих з ДЕ II ФФА була достовірно нижче контролю на 18%, у пацієнтів, які страждали на ДЕ I та ФП — на 27,4%, а у обстежуваних з ДЕ II та ФП — на 41% нижче за контроль. Наявність ФП у групі з ДЕ I викликає достовірне зниження цього показника на 17,7% нижче за дані групи з ДЕ I без ФП.

Динаміка змін НФА в усіх досліджуваних групах хворих була подібною до ФФА, структура СФА значно порушувалася, але обидва показники не зазнавали вірогідних змін щодо контролю.

Гліальнийфібрилярний кислий протеїн або білок (ГФКБ) є одним із специфічних маркерів пошкодження клітин головного мозку. Оскільки визначення змін показників гемостазу та активності системи фібринолізу-протеолізу показує лише додаткові напрямки патогенетичного впливу у формуванні ДЕ, нами поставлена мета порівняти зміни вмісту ГФКБ як маркера ушкодження тканини головного мозку при ДЕ та ДЕ з ФП.

Показники ГФКБ у обох групах пацієнтів були вищими за контроль, але не вірогідно.

Аналізуючи показники ГФКБплазми крові у хворих на ДЕ залежно від стадії та наявності ФП, спостерігаємо тенденцію до їх підвищення із зростанням стадій захворювання та приєднанням ФП. Найвірогіднішими є зміни в групі пацієнтів з ДЕ II та ФП — на 18,2% вище за контроль.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження змін показників гемостазу, активності системи фібринолізу-протеолізу та гліальногофібрилярного кислого білка показало, що для всіх хворих на дисциркуляторнуенцефалопатію характерно значне посилення гемокоагуляції, яке супроводжується

зростанням протеолізу низько- та високомолекулярних білків, лізису колагену. Вірогідно зростає активність основних прокоагулянтних факторів, знижується ферментзалежна фібринолітична активність. Спостерігається підвищення рівня гліального фібрилярного кислого білка.

2. Вищевказані зміни поглиблюються проградієнтно розвитку стадій захворювання. Приєднання фібриляції передсердь суттєво обтяжує систему гемостазу хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мищенко Т.С. Фибрилляция предсердий и цереброваскулярная патология / Т.С. Мищенко, В.Г. ДЕРЕВЕЦКАЯ // Новости медицины и фармации — 2009. — № 299. — С. 26-29.
2. Нарушения тромбоцитарного гемостаза у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т.С. Мищенко, Т.В. Крыженко, Т.П. Бойко, [и др.] // Врачебная практика — 2001. — № 1. — С.31-33.
3. Оржешковський В.В. Сучасні аспекти фармакотерапії порушень загортальної та протизгортальної систем при ішемічному інсульті / В.В. Оржешковський, Н.М. Невмержицька // Ліки України — 2009. — № 3. — С.47-51.
4. Хижняк А.А. Нейроспецифічні білки — перспективні маркери ураження головного мозку при черепно-мозковій травмі / А.А. Хижняк, М.В. Лизогуб // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2006. — № 3. — С. 23-28.
5. Чехонин В.П. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) / Чехонин В.П., Лебедев С.В., Гурина О.И. / Вестник Российской академии медицинских наук. — 2006. — № 6. — С. 3-12.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ, АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ-ПРОТЕОЛІЗУ ТА ЗМІНИ РІВНЯ ГЛІАЛЬНОГО ФІБРИЛЯРНОГО КИСЛОГО БІЛКУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Кавуля Е. В.

Ключові слова: коагуляційний гемостаз, система фібринолізу-протеолізу, гліальний фібрилярний кислий білок, дисциркуляторна енцефалопатія, фібриляція передсердь

Вивчались особливості показників коагуляційного гемостазу, активність системи фібринолізу-протеолізу, рівень гліального фібрилярного кислого білка плазми крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії хвороби та наявності супутньої фібриляції передсердь. Проведене дослідження показало, що в розвитку дисциркуляторної енцефалопатії суттєву

роль відіграють зміни системи гемостазу, які супроводжується посиленням гемокоагуляції та зростанням активності основних прокоагулянтних факторів. Виявлені зміни поглиблюються із прогресуванням енцефалопатії та мають більший ступінь прояву за наявності супутньої фібриляції передсердь.

THE PECULIARITIES OF THE COAGULATION HEMOSTASIS, ACTIVITY OF FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS SYSTEMS, CHANGES OF THE LEVEL OF GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN OF THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY COMBINED WITH ATRIAL FIBRILLATION

E.V. Kavulia

Abstract. The specific features of the blood plasma indices of the coagulation hemostasis, activity of fibrinolysis and proteolysis systems, changes of the level of glial fibrillary acidic protein have been studied in patients with dyscirculatory encephalopathy, depending on the stage of the disease and the presence of concomitant atrial fibrillation. The research carried out by the author has shown that an essential role in the development of dyscirculatory encephalopathy is played by changes of the coagulation hemostasis. The changes revealed become more profound with a progression of encephalopathy and have a greater degree of manifestation in the presence of concomitant atrial fibrillation.

Key words: coagulation hemostasis, activity of fibrinolysis and proteolysis systems, glial fibrillary acidic protein, dyscirculatory encephalopathy, atrial fibrillation.