

# ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТА ДЕЯКІ ПАРАМЕТРИ ЛІПОПРОТЕЇНОВОГО СПЕКТРА ЗА УМОВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

*М.Ю. Коломоєць, Є.П. Ткач,  
В.М. Ходоровський, Н.Д. Павлюкович*

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій, гемостаз, ліпідний спектр.

Вивчення чинників ризику прогресування атеросклерозу займає чільне місце при ішемічній хворобі серця (ІХС), церебральному атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, цукровому діабеті, атеросклеротичній патології периферичних судин, генералізованому атеросклеротичному процесі [1, 2, 8].

Відомо, що деякі параметри гемостазу пов'язані з атерогенезом. До них належать рівень фібриногену, в'язкість крові, вміст антитромбіну III та інгібітора I типу активатора плазміногену, агрегаційна здатність тромбоцитів, моноцитів, еритроцитів, лейкоцитів. Детермінуючим чинником патологічних змін у системі гемостазу є атерогенна дисліпідемія, особливо високий рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ).

Відомостей про коагуляційні чинники, стан системи фібринолізу в разі поєднаної атеросклеротичної патології, зокрема ІХС та атеросклерозу мезентеріальних артерій (АМА), в літературних джерелах незначна кількість. Тому нам не вдалося з'ясувати провідні гемостазіологічні зміни, які розвиваються за умов розширення судинного басейну, втягнутого у атеросклеротичний процес. У поодиноких працях висвітлено стан системи гемостазу при судинних ураженнях органів травлення. Більше уваги в дослідженнях останніх років приділено гострим судинним катастрофам (мезентеріальному тромбозу, інфаркту кишечника), які є наслідками зазвичай м'яких хронічних ішемічних уражень кишечника в умовах атеросклеротичного ураження судин [4, 5, 7].

Метою дослідження стало вивчення динаміки змін окремих показників системи гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної активності, ліпідного профілю плазми крові в умовах поширення атеросклеротичного процесу на судини очеревини

у хворих на ІХС для визначення фармакопревентивних напрямів корекції.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

За допомогою інструментальних неінвазивних методів дослідження обстежено 70 хворих: 32 чоловіків та 38 жінок віком 41—82 роки. У всіх хворих діагностовано ІХС (переважно стенокардію напруження II—III ФК), із них у 30 хворих виявлено ще й атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій. Хворі на ІХС без АМА увійшли до групи А, а хворі на ІХС з АМА — до групи В.

Верифікацію ІХС проводили за клінічними критеріями (аналіз больового синдрому, характер чинників, що провокують його, ефективність нітрогліцерину), даними електрокардіографічного, велоергометричного, ехокардіографічного, рентгенологічного методів дослідження. Діагноз АМА (шифр за МКХ 10 — К 55.1) встановлювали за характером больового синдрому, чинниками, що провокують його (чіткий зв'язок із прийомом та кількістю їжі), ефективністю судинорозширювальних засобів, нітропрепаратів, наявністю дисфункції кишечника (пронос, закреп, метеоризм), даними об'єктивного обстеження (вислуховування систолічного шуму в надчеревній ділянці на середині відрізка, що з'єднує мечоподібний відросток і пупок). За показниками лактозного навантажувального тесту виявляли ентеральну недостатність, а за допомогою кольорового доплероультрасонографічного дослідження — порушення прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії.

Доплерографічні дослідження проводили за допомогою ультразвукового діагностичного приладу АС4 Idea № 20137 Biomedica (Італія) за загальноприйнятими методиками. Для коректної реєстрації

спектрограм кровоплину контрольний об'єм розташувався в тих сегментах судин, де кути між анатомічним ходом судини та ультразвуковим променем не перевищували 60°.

У дослідження не брали хворих із патологією органів травлення несудинного генезу. Контрольні групи за віком і статтю не відрізняли від основних. Загалом обстежено 32 практично здорових людей (група С). Обстеження хворих і спостереження за ними здійснювалося у Лікарні швидкої медичної допомоги (Чернівці) та Чернівецькому обласному клінічному госпіталі інвалідів війни.

Рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ-III), фактора Хагемана (ФХ), фібринстабілізуючого (XIII) фактора, стан сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу в плазмі крові, необмеженого протеолізу за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу, рівень загального холестеролу (ХС) методом Златкис — Зака визначали за допомогою наборів реактивів фірми Simko Ltd (Україна), рівні ЛПНЩ та ТГ — фірми Pliva-Lachema: Bio-La-Test (Чехія). Для біохімічних досліджень кров брали (4,5 мл) з літкової вени вранці натще після 12-годинного голодування.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу з множинними порівняннями за критерієм Тьюке та кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена. Вірогідною вважали ймовірність помилки менше 5% ( $P < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у хворих на ІХС із АМА знижується СФА плазми крові порівняно з контролем та з показниками хворих на ІХС без ураження судин оточини. Зниження СФА у хворих на АМА відбувається переважно за рахунок ФФА, що є вірогідно нижчим показником порівняно з нормою. Змін рівня ФФА у хворих на ІХС без та з АМА не зафіксовано ( $P > 0,05$ ). Проте встановлено вірогідно нижчий рівень НФА плазми крові у пацієнтів групи В порівняно з показниками групи А (табл. 1).

Вірогідно вищий рівень фібриногену в плазмі крові хворих на ІХС з АУМА спостерігався порівняно з такими у хворих на ІХС без судинної патології кишечника (див. табл. 1).

У всіх групах хворих спостерігалось зменшення, відносно показника у групі С ( $100\% \pm 5\%$ ), концентрації XIII фактора: в групі А — на 31,36% ( $P < 0,001$ ), у групі В — на 38,62% ( $P < 0,001$ ). Помітної різниці рівнів XIII фактора у групах А і В не спостерігалось, хоча зауважено тенденцію до зниження у хворих на ІХС з АМА порівняно з пацієнтами без супровідної патології кишечника ( $P > 0,05$ ; табл. 2). Деяко відрізнялася від попередньої картина зміни концентрації АТ-III: в групах А та В вона зменшилася відповідно в 1,24 ( $P < 0,05$ ) та 1,16 рази ( $P > 0,05$ ) відносно показника групи С (див. табл. 1).

Час лізису еуглобулінового згустку (ФХ) у обох групах хворих наростав, порівняно з групою практично здорових осіб. У групі А приріст ФХ склав 47,75% ( $P < 0,001$ ), у групі В — 80,0% ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 1. Показники плазмового фібринолізу, окремі показники прокоагулянтного гемостазу за атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій в разі поєднання з ішемічною хворобою серця ( $M \pm m$ )

Показник	Практично здорові (n = 32)	Хворі на ІХС (n = 40)	Хворі на ІХС з АМА (n = 30)
СФА, Е440/(мл·год)	1,31 ± 0,08	1,33 ± 0,07	1,08 ± 0,05*#
НФА, Е440/(мл·год)	0,48 ± 0,04	0,58 ± 0,02	0,45 ± 0,03#
ФФА, Е440/(мл·год)	0,83 ± 0,04	0,75 ± 0,05	0,63 ± 0,04*
XIII фактор, %	100 ± 5	68,64 ± 2,47*	61,38 ± 3,40*
АТ III, %	95 ± 6	76,91 ± 2,49*	82,21 ± 3,11
Фібриноген, г/л	3,74 ± 0,35	4,05 ± 0,06	5,16 ± 0,1*#
ФХ, хв	20 ± 5,0	29,55 ± 1,25*	36,0 ± 1,36*

Примітка. \* Вірогідність різниці з показниками практично здорових осіб ( $P < 0,05$ ).

# Вірогідність різниці порівняно з показниками хворих ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2. Показники плазмового протеолізу за атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій у разі поєднання з ІХС ( $M \pm m$ ), Е440/(мл·год)

Показник	Практично здорові (n = 32)	Хворі на ІХС (n = 40)	Хворі на ІХС з АМА (n = 30)
Лізис азоальбуміну	2,91 ± 0,22	4,31 ± 0,11*	3,77 ± 0,14*#
Лізис азоказеїну	2,16 ± 0,17	4,02 ± 0,08*	4,54 ± 0,21*#
Лізис азоколу	0,44 ± 0,07	0,90 ± 0,06*	0,99 ± 0,08*

Примітка. \* Вірогідність різниці з показниками практично здорових осіб ( $P < 0,05$ ).

# Вірогідність різниці порівняно з показниками хворих ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 3. Рівень холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів плазми у хворих на ІХС залежно від наявності АУМА ( $M \pm m$ )

Група	ХС, ммоль/л	ЛПНЩ, од.	ТГ, ммоль/л
Практично здорові (n = 32)	5,02 ± 0,10	48,01 ± 2,35	0,96 ± 0,04
Хворі на ІХС (n = 40)	5,95 ± 0,44	54,65 ± 1,88*	1,08 ± 0,08
Хворі на ІХС з АУМА (n = 30)	6,07 ± 0,11*	59,98 ± 1,20*#	1,56 ± 0,08*#

Примітка. \* Вірогідність різниці з показниками практично здорових осіб ( $P < 0,05$ ).

# Вірогідність різниці порівняно з показниками хворих ( $P < 0,05$ ).

Причому рівень ФХ у групі В достовірно перевищував аналогічний у групі А ( $P < 0,05$ ; див. табл. 1).

Активність протеолітичної системи плазми крові у хворих на ІХС та АМА значно перевищувала норму: за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків) у групі А зростає в 1,48 разу ( $P < 0,001$ ), у групі В — в 1,29 разу ( $P < 0,001$ ); за лізисом азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) — у групі А збільшилася в 1,86 разу ( $P < 0,001$ ), а в групі В — у 2,10 разу ( $P < 0,001$ ); за азоколом (колагенолізис) у групі А підвищилася на 106,82% ( $P < 0,001$ ), у групі В — на 125,00% ( $P < 0,001$ ). Вірогідна різниця зазначених показників у групах А та В спостерігалася за вищим рівнем лізису низькомолекулярних білків у групі А ( $P < 0,01$ ), інтенсивнішим лізисом високомолекулярних білків — у групі В ( $P < 0,05$ ). Тенденцію до наростання процесів колагенолізису за азоколом на 10,00% ( $P > 0,05$ ) помічено у хворих на ІХС за приєднання з АМА (див. табл. 2).

Атеросклероз різних локалізацій супроводжується різними типами дисліпідемій [6, 9], що сприяє розвитку та прогресуванню головних його виявів. У процесі спостереження за рівнем ХС, ЛПНЩ, ТГ встановлено, що у хворих з груп А та В рівень ХС плазми крові становив відповідно ( $5,95 \pm 0,34$ ) ммоль/л та ( $6,07 \pm 0,11$ ) ммоль/л, і вірогідної різниці між ними не зареєстровано ( $P > 0,05$ ). Проте рівні ЛПНЩ та ТГ у групі В помітно вищі порівняно з рівнями в групі А (табл. 3).

Виявлене у хворих на ІХС із АУМА зниження СФА плазми крові, яке відбувається переважно за рахунок ФФА, вказує на пригнічення загального фібринолізису плазми крові. Нижчий рівень НФА плазми крові у хворих з поєднаною атеросклеротичною патологією вказує на малу питому вагу неензиматичного малоефективного фібринолізу. У разі подовження часу лізису еуглобулінового згустку, який наростає із приєднанням атеросклеротичної патології, створюються сприятливі умови порівняно з такими при ІХС без АМА для формування мікротромбів.

В умовах ішемії органів травлення, які кровопостачаються черевним стовбуром, верхньою мезентеріальною артерією (печінка, підшлункова залоза, кишечник), можуть порушуватися процеси синтезу XIII фактора, фібриногену, активаторів плазміногену. Рівень активності XIII фактора у хворих на АМА знижений більшою мірою, ніж у хворих на ІХС без АМА, що на тлі відносного підвищення рівня фібриногену та пригнічення хагеманзалежного

фібринолізу може свідчити про підвищене використання згаданого фактора чи бути наслідком порушення синтезу в умовах ішемії. Зростання величини ФХ у хворих на ІХС без та з АМА, можливо, відбувається за рахунок виснаження потенціалу АТ-III, оголення колагену в умовах ішемічних ускладжень внутрішніх органів, підвищення колагенолітичної активності плазми крові, як один із виявів дестабілізації атеросклеротичних нашарувань інтими судин. У разі зниження рівня АТ-III зменшується інгібуючий вплив даного кофактора на активність протеаз внутрішнього шляху зсідання крові (XII, XI, X та IX факторів). Деяка тенденція до його зростання у хворих на АМА може свідчити про компенсаторне підвищення АТ-III в умовах підвищеного споживання за більш вираженого плазмозого гіперкоагулянтного потенціалу крові.

Таким чином, з високим ступенем ймовірності можна припустити, що за поширення атеросклеротичного ураження на мезентеріальний судинний басейн створюються сприятливі умови для гіперкоагуляції через зростання концентрацій та рівнів прокоагулянтних чинників гемостазу, зниження фібринолітичної активності плазми крові. Взаємозалежність цих процесів доводить наявність оберненого кореляційного зв'язку між СФА та вмістом ХС плазми у хворих на ІХС з АМА ( $r = -0,77$ ;  $P < 0,05$ ). Зазначені вище зміни змушують акцентувати на потребі в проведенні інтенсивнішої гіполіпідемічної терапії, яка опосередковано може призвести не тільки до зниження рівня ХС, але й до підвищення сумарної фібринолітичної активності плазми крові. Безумовно, має значення використання антиагрегантів та антикоагулянтів при АМА, проте за умов хронічної ішемії слизової оболонки травного каналу препарати ацетилсаліцилової кислоти застосовувати не можна, це сприятиме утворенню ерозивно-виразкових дефектів. Тому, на нашу думку, можна використати антиагреганти з групи тієнопіридинів або блокаторів Пв/Ша рецепторів тромбоцитів.

#### ВИСНОВКИ

У хворих на ІХС з АМА спостерігається порушення процесів гемостазу з ознаками гіперкоагуляції: підвищення рівня фібриногену, зменшення концентрації XIII фактора, АТ-III, значне зростання протеолітичної активності плазми крові (за лізисом високомолекулярних та низькомолекулярних білків, деградацією колагену) на тлі пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, пере-

важно за рахунок сповільнення ферментативного фібринолізу та порушення внутрішнього механізму активізації плазміногену (зниження активності хагеманзалежного фібринолізу).

У хворих на атеросклероз мезентеріальних артерій спостерігаються істотні вияви дисліпідемії за рахунок підвищення рівнів ЛПНЩ та ТГ порівняно з хворими на ІХС без АМА.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анохина Г.А. Абдоминальний ішемічний синдром // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1 (25).— С. 42—47.
2. Губергриц Н.Б. Абдоминальний ішемічний синдром // Здоров'я України.— 2005.— № 123.— С. 8—9.
3. Губергриц Н.Б., Зубов А.Д., Агапова Н.А. та ін. Ішемічна панкреатопатія // Мистецтво лікування.— 2006.— № 4.— С. 21—31.
4. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая абдоминальная ишемия: клинические проявления, диагностические возможности и тактика лечения // Тер. арх.— 2000.— № 2.— С. 36—40.
5. Fargeaudou Y., Dray X., Le Dref O. et al. Chronic me-

senteric ischemia: endovascular management // J. Radiol.— 2008.— Vol. 89 (1).— P. 68—70.

6. Frishman W.H., Novak S., Brandt L.J. et al. Pharmacologic management of mesenteric occlusive disease // Cardiol. Rev.— 2008.— Vol. 16 (2).— P. 59—68.

7. Sarac T.P., Altinel O., Kashyap V. et al. Endovascular treatment of stenotic and occluded visceral arteries for chronic mesenteric ischemia // J. Vasc. Surg.— 2008.— Vol. 47 (3).— P. 485—491.

8. Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 19 (2).— P. 283—295.

9. Tabriziani H., Frishman W.H., Brandt L.J. Drug therapies for mesenteric vascular disease // Heart Dis.— 2002.— Vol. 4 (5).— P. 306—314.

### ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИПОПРОТЕИНОВОГО СПЕКТРА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.Ю. Коломоец, Е.П. Ткач, В.М. Ходоровский, Н.Д. Павлюкович

В статье приведены результаты изучения показателей гемостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с атеросклеротическим поражением мезентеріальних артерій в сопоставлении с некоторыми параметрами липидного профиля крови. Установлено, что при атеросклеротическом поражении мезентеріальних артерій существенно нарушаются процессы гемостаза с признаками гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолитической активности плазмы крови. При атеросклерозе мезентеріальних артерій установлены более значимые признаки дислипидемии по сравнению с таковыми у больных ИБС без атеросклероза мезентеріальних артерій.

### HAEMOSTASIOLOGICAL CHANGES AND SOME PARAMETERS OF LIPOPROTEIN SPECTRUM AT THE ATHEROSCLEROTIC DEFEAT OF MESENTERIAL ARTERIES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

M.Yu. Kolomojets', E.P. Tkach, V.M. Khodorovsky, N.D. Pavlyukovych

The article presents the data of the study of hemostasis indices in patients with ischemic heart disease (IHD) with the atherosclerotic defeat of mesenterial arteries and their comparison with some parameters of lipid profile of blood. It has been established that in conditions of atherosclerotic defeat of mesenterial arteries the hemostasis processes were considerably disturbed and accompanied with the signs of hypercoagulation against the background of oppression of blood plasma fibrinolytic activity. The signs of dyslipidemia in the case of mesenterial arteries atherosclerosis were more significant in comparison with those of patients with IHD and without the atherosclerotic defeat of mesenterial vessels.