

УДК 616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

М.А. Оринчак, М.М. Василечко

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПІД ВПЛИВОМ АНТИАГРЕГАНТНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Проведено аналіз стану системи коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу у 125 осіб із фібриляцією передсердь (ФП) та метаболічним синдромом (МС) при комплексному лікуванні із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (1-ша група), омега-3 поліненасичених жирних кислот (омега-3 ПНЖК) (2-га група) та АСК з L-аргініном (3-тя група) упродовж двох місяців. Контроль – 20 практично здо-

рових осіб. Встановлено, що омега-3 ПНЖК більшою мірою порівняно з АСК/АСК з L-аргініном сприяє нормалізації рівня фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димерів та покращує показники агрегаційної активності тромбоцитів (ААТ) у даній категорії осіб.

Ключові слова: фібриляція передсердь, метаболічний синдром, гемостаз, лікування.

Вступ. В усьому світі на ФП страждають 1-2 % популяції. Поширеність ФП зростає з віком, збільшуючись від <0,5 % серед осіб віком 40-50 років до 5-15 % серед осіб віком 80 років [3]. ФП часто залишається не діагностованою і нелікованою патологією, яка є причиною гострого ішемічного інсульту, особливо у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [3].

Серед основних ланок патогенезу ФП відмічається втрата ендотелієм антитромбогенних властивостей і збільшення коагуляційного потенціалу крові та формування стійкої гіперкоагуляції [3, 13].

З іншого боку, відомо, що одним із компонентів МС є гіперкоагуляція з активацією згортання крові, фібринолізу та активацією тромбоцитів [2, 8, 9, 13]. Основні механізми розвитку протромботичних станів пов'язані з атероматозним ризиком, зокрема, з гіперінсулінемією [2, 9, 13].

Наявність продуктів деградації фібрину (ПДФ) у плазмі крові є показником порушення гемостатичного балансу та підтвердженням стану активації чи пригнічення згортальної та протизгортальної систем крові [1, 9].

Проте на даний час залишається недостатньо вивченим стан системи гемостазу у хворих на ФП із МС під впливом комплексного лікування із включенням омега-3 ПНЖК, АСК та L-аргініну, що й зумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження. Порівняти динаміку показників коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу під впливом комплексного лікування із включенням АСК, омега-3 ПНЖК чи АСК з L-аргініном у хворих на ФП при МС.

Матеріал і метод. Під спостереженням знаходилося 125 хворих на ФП, які мали три і більше ознак МС за критеріями АТР III (2001) та МАД (2005) [2], віком 70±9 років (53 чоловіки, 72 жінки). Пароксизмальна форма ФП діагностована у 33 хворих, персистувальна – у 10, перманентна – у 82 випадках.

Поряд із загальноклінічним обстеженням у пацієнтів визначали антропометричні показники: масу тіла (кг), зріст (м), індекс маси тіла, окружність талії (см).

Для характеристики стану коагуляційної ланки гемостазу визначали концентрацію фібриногену в плазмі крові ваговим методом за Р.А. Рутберг (1961), протромбінового індексу (ПтІ) за методом А.І. Quick (1935), РФМК ортофенантроліновим тестом за допомогою набору реагентів фірми «Технологія-Стандарт» (Росія). Концентрацію D-димерів визначали імуноферментним методом за допомогою набору «D-dimer Latex Agglutination Kit» фірми Dialab (Австрія).

Тромбоцитарну ланку гемостазу оцінювали за показниками ААТ за допомогою апарата агрегометр АР 2110 "Солар" (Білорусія) з використанням аденозиндифосфату (АДФ) 2,5 мкмоль/л. Реєстрація агрегатограм дозволила отримати кількісні показники: ступінь агрегації (%), швидкість агрегації (%/с), час агрегації (с), кількість тромбоцитів (тис/мкл) та фактор Віллебранда (ФВ) (%).

Хворі отримували базову антигіпертензивну терапію з включенням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту/антагоністів рецепторів ангіотензину II, діуретиків, антагоністів кальцію тривалої дії/блокаторів β-адренорецепторів та засобів для контролю частоти серцевих скорочень (кордарон).

Залежно від лікування пацієнтів розподілили на три групи. До 1-ї групи увійшло 42 особи, які отримували базову терапію та АСК (Аспіринкардіо, Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг/д; до 2-ї групи включено 43 хворих, які отримували базову терапію та препарат омега-3 ПНЖК (Омега-3 Вітрум Кардіо, "Юніфарм", Інк., Нью Йорк) у дозі 1000 мг/д; до 3-ї групи увійшло 40 осіб, які отримували базову терапію, АСК (Аспіринкардіо, Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг/д та препарат L-аргінін (Тивортин, Юрія Фарм, Україна) у дозі 4,2 г/д доведено та перорально. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Критеріями включення осіб у дослідження були наявність ФП неревматичного генезу, наявність трьох і більше ознак МС за критеріями АТР III (2001) та МАД (2005), письмова згода пацієнта. Критеріями виключення були наявність захво-

рувань щитоподібної залози, відмова від дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Показники системи гемостазу та ефективність лікування оцінювали до та через два місяці лікування.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проведено за допомогою табличного процесора «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistika v. 6.0» (Statsoft, USA). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента та χ^2 (результати вважали достовірними при $p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. На гемостаз суттєво впливає субендотелій, що містить колаген. Внаслідок дилатації, перерозтягування, дистрофічних змін ендокарда при ФП оголюється субендотелій, у контакті з яким відбувається активація системи згортання крові. Порушення фізичної цілості або біохімічного стану ділянки ендотелію призводить до перетворення атромбогенного ендокарда у вогнище тромбоутворення з агрегацією тромбоцитів і утворенням додаткових порцій тромбіну [5, 10].

Доведено, що швидке підвищення концентрації тромбіну призводить до активації фібринолізу і фібриногенолізу, внаслідок чого у кровотоці накопичуються ПДФ, зокрема, РФМК та D-димери [1, 4, 9, 12, 13].

Не менш важливе значення в розвитку змін кровотоку в мікросудинах має функціональний стан тромбоцитів. Хоча механічні властивості тромбоцитів внаслідок їх невеликих розмірів мало впливають на стан мікроциркуляції, агрегаційна активність кров'яних пластинок і їх чутливість до прореагентів можуть мати суттєвий вплив на стан кровотоку. Пояснити це можна тим, що тромбоцитарні агрегати в судинах майже не розчиняються і погіршують кровотік за рахунок оклюзії капілярів і подальшої активації процесу коагуляції [5, 11, 12].

У пацієнтів із ФП та МС мають місце розлади тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу. Зокрема, висока ААТ, збільшення РФМК, фібриногену та D-димерів слід розцінювати як маркер атеротромбогенності та тромбінемії [1, 2, 8, 9], що є чинником високого ризику гострих коронарних подій.

Показники тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів із постійною формою ФП характеризувалися підвищенням рівня ААТ із вкороченням показника часу початку агрегації, порівняно з пацієнтами з пароксизмальною та персистувальною формами ФП.

Під впливом комплексного лікування із включенням АСК, омега-3 ПНЖК та поєднання АСК з L-аргініном нами відмічено тенденцію до зниження показника ПтІ до $87,20 \pm 2,35$ % (1-ша група); $86,52 \pm 4,24$ % (2-га група); $90,38 \pm 3,98$ % (3-тя група) порівняно з рівнем до лікування ($p_1 < 0,1$) (табл. 1).

Відмічено зниження рівня фібриногену в пацієнтів 2-ї та 3-ї груп на 37,52 % та на 34,41 % відповідно порівняно із рівнем до лікування ($p_1 < 0,05$), у пацієнтів 1-ї групи відмічено незначне зниження даного показника на 12,86 % ($p_1 < 0,05$).

Нами встановлено достовірне зниження показника РФМК під впливом лікування у всіх хворих. Так, через два місяці відмічено зниження рівня РФМК в осіб 1-ї групи на 57,57 %; у 2-ї групі – на 60,91 % та в 3-й групі – на 56,03% порівняно з рівнем до лікування ($p_1 < 0,05$).

У пацієнтів із позитивною реакцією на D-димер після лікування відмічено зниження їх рівня в крові, зокрема, у 36 (85,71 %) випадках у 1-й групі ($p_1 < 0,01$; $\chi^2 = 8,4$), у 39 (90,69 %) – у 2-й групі ($p_1 < 0,002$; $\chi^2 = 19,5$) та в 35 (87,50 %) – у 3-й групі ($p_1 < 0,002$; $\chi^2 = 16,2$).

Отже, у всіх обстежених осіб досягнуто достатнього контролю показників гемостазу під впливом комплексного лікування. Проте слід відмітити, що більш ефективне лікування виявилось в осіб 2-ї групи, що може бути пов'язано з наявністю в пацієнтів 1-ї та 3-ї груп аспіринорезистентності.

Аналізуючи зміни показників ААТ під впливом лікування, нами виявлено неоднозначні їх зміни залежно від схеми лікування (табл. 2). Серед обстежених осіб дезагрегацію виявлено в 94 (75,21 %) випадках ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,2$). Зокрема, у пацієнтів 1-ї групи час агрегації збільшився на 19,94 % ($p_1 < 0,05$) відповідно, порівняно з рівнем до лікування, проте не досягнув рівня у контролі. Позитивна динаміка змін була характерна для осіб 2-ї та 3-ї груп, в яких відмічено збільшення часу агрегації у 1,83 та 1,64 раза ($p_1 < 0,05$). Оскільки, у 27 (62,79 %) випадках серед осіб 1-ї групи та у 9 (22,50 %) випадках серед хворих 3-ї групи ААТ залишалася високою на тлі прийому АСК, це може свідчити про наявність у цих осіб аспіринорезистентності. Наші дані підтверджуються даними літератури про знижену чутливість тромбоцитів до дії АСК за наявності МС [4, 6, 7, 10, 11].

Про позитивний вплив лікування свідчать також зміни показника швидкості агрегації. Так, у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи через два місяці лікування показник швидкості агрегації мав тенденцію до зниження ($p_1 < 0,1$). У пацієнтів 2-ї групи відмічено вірогідне зниження цього показника на 12,13 % порівняно з рівнем до лікування ($p_1 < 0,05$).

Після проведеного лікування показник ступеня агрегації в осіб 1-ї та 3-ї груп суттєво не змінювався ($p_1 < 0,1$), у хворих 2-ї групи знизився на 28,98 % ($p_1 < 0,05$), що також підтверджує наявність аспіринорезистентності в осіб з МС. Встановлено достовірне зниження ступеня агрегації тромбоцитів через два місяці лікування відповідно.

Під впливом лікування зниження фВ виявлено в різній мірі серед обстежених хворих. Проте в 10 (23,81 %) випадках (1-ша група) ($p_1 > 0,05$; $\chi^2 = 2,7$), у 6 (13,95 %) випадках (2-га група)

Таблиця 1

Динаміка змін показників системи гемостазу під впливом лікування у хворих на фібриляцію передсердь із метаболічним синдромом

Показник	Контроль, n=20	1-ша група (n=42)		2-га група (n=43)		3-тя група (n=40)	
		До лікування	Через два місяці	До лікування	Через два місяці	До лікування	Через два місяці
ПтІ, %	89,11±3,68	99,24±4,97 p<0,05	87,20±2,35 p<0,1	98,78±5,88 p<0,05	86,52±4,24 p<0,05	108,93±6,18 p<0,05	95,38±3,98 p<0,05
Фібриноген, г/л	3,04±0,5	5,13±2,09 p<0,05	4,47±1,35 p<0,05	4,93±2,93 p<0,05	3,08±0,75 p<0,05	5,26±1,61 p<0,05	3,45±0,52 p<0,05
РФМК, мг/мл	3,80±1,05	7,59±2,02 p<0,05	4,37±0,47 p<0,05	7,01±1,95 p<0,05	4,27±0,51 p<0,05	7,71±1,59 p<0,05	4,32±0,54 p<0,05
D-димер, нг/мл	105±2,02	270,6±9,63 p<0,05	147,01±5,36 p<0,05	348,8±9,30 p<0,05	176,9±5,99 p<0,05	287,8±12,18 p<0,05	149,3±7,45 p<0,05

Примітка. n – кількість обстежених; p<вірогідність різниці порівняно із контролем; p<вірогідність різниці порівняно із рівнем до лікування

Таблиця 2

Динаміка показників агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на фібриляцію передсердь із метаболічним синдромом під впливом лікування

Показник	Контроль n=20	1-ша група (n=42)		2-га група (n=43)		3-тя група (n=40)	
		До лікування	Через два місяці	До лікування	Через два місяці	До лікування	Через два місяці
Час агрегації, с	15,60±1,93	10,78±1,83 p<0,05	12,93±1,78 p<0,05	8,60±0,41 p<0,05	15,74±1,67 p<0,05	8,99±0,41 p<0,05	14,73±0,84 p<0,05
Швидкість агрегації, %/с	14,18±0,50	15,65±1,58 p<0,05	15,21±0,54 p<0,1	16,89±1,24 p<0,05	14,84±0,35 p<0,05	16,03±1,14 p<0,05	15,88±1,03 p<0,1
Ступінь агрегації, %	23,06±0,76	27,42±0,54 p<0,05	25,58±0,21 p<0,1	28,29±1,08 p<0,05	20,09±0,21 p<0,05	26,01±0,54 p<0,05	25,61±0,54 p<0,1
Кількість тромбоцитів, тис/мкл	284,21±8,32	274,01±14,7 p<0,1	255,68±12,3 p<0,1	257,17±16,9 p<0,1	259,14±8,47 p<0,1	263,54±5,9 p<0,1	259,60±9,27 p<0,1
Фактор Вільбрандта, %	194,32±5,21	259,5±8,03 p<0,05	207,3±10,3 p<0,05	228,7±4,48 p<0,05	189,1±12,3 p<0,05	253,9±6,31 p<0,05	197,3±2,43 p<0,05

Примітка. n – кількість обстежених; p<вірогідність різниці порівняно із контролем; p<вірогідність різниці порівняно з базальним рівнем

($p_1 < 0,05$; $\chi^2 = 4,2$) та у 8 (20,01 %) випадках (3-тя група) ($p_1 > 0,05$; $\chi^2 = 3,0$) показник фВ залишався підвищеним.

Отже, покращання показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів більше виражено в осіб 2-ї групи, що вказує на достатній вплив омега-3 ПНЖК на тромбоцитарну ланку гемостазу. Незначне покращання показників ААТ у пацієнтів 1-ї та 3 групи під впливом лікування АСК та АСК з L-аргініном може бути пов'язане з наявністю в них аспіринорезистентності. На нашу думку, такі хворі потребують додаткового обстеження та корекції антитромбоцитарної терапії.

Висновки

1. У 27 (62,79 %) випадках серед хворих на фібриляцію передсердь з метаболічним синдромом на тлі застосування ацетилсаліцилової кислоти тромбоцитарний гемостаз характеризується підвищеним рівнем агрегаційної активності тромбоцитів, що свідчить про зниження чутливості тромбоцитів до ацетилсаліцилової кислоти.

2. Омега-3 полі ненасичені жирні кислоти більшою мірою, ніж ацетилсаліцилова кислота та ацетилсаліцилова кислота з L-аргініном, сприяє нормалізації рівня фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, D-димерів та покращує показники агрегаційної активності тромбоцитів.

3. Ацетилсаліцилова кислота з L-аргініном покращує показники гемостазу, проте не має впливу на аспіринорезистентність у хворих на фібриляцію передсердь з метаболічним синдромом.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення змін коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу у хворих на фібриляцію передсердь з метаболічним синдромом залежно від гендерних ознак та віку.

Література

1. Ватутин Н.Т. Клиническое значение определения D-димера / Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 81-85.

2. Диагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрий [та ін.]. – К., 2009. – С. 9-17.
3. Диагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України / О.С. Сичов, В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк [та ін.]. – К., 2011. – С. 27-30.
4. Жарінов О.Й. Антиромботична терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь у нових європейських рекомендаціях / О.Й. Жарінов // Здоров'я України. – 2010. – № 22. – С. 23-27.
5. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией: факторы гемостаза, маркеры воспаления и генетические факторы / И.В. Зотова, Д.А. Затеишиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2007. – № 47. – С. 46-54.
6. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук // Укр.мед.часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 46-49.
7. Сиренко Ю.Н. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на функциональные свойства сосудов у больных артериальной гипертензией / Ю.Н. Сиренко, С.Н. Кушнир // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 4 (90). – С. 117-120.
8. Томашевська О.Я. Маркери запалення та протромботичний стан у пацієнтів із метаболічним синдромом / О.Я. Томашевська // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 86-89.
9. Alessi M.C. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99, № 6. – P. 995-1000.
10. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation / G.Y.H. Lip, R.G. Hart, D.S. Conway // B.M.J. – 2002. – Vol. 325. – P. 1022-1025.
11. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease / J. Raunso, O.D. Pedersen, H. Dominguez [et al.] // Eur. J. of Heart Failure. – 2010. – Vol. 12, № 7. – P. 692-697.
12. Association of fibrin monomer polymerization function, cerebrovascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease in old people / M. Hong., W. Wei, H.Li // J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2003. – Vol. 23. – P. 131-133.
13. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome / I. Palomo, R. Moore-Carrasco, M. Alarcon // Front. Biosci. (Schol. Ed). – 2010. – Vol. 2. – P. 194-208.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАГРЕГАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

М.А. Орынчак, М.М. Василечко

Резюме. Проведен анализ состояния системы коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у 125 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и метаболіческим синдромом (МС) при комплексном лечении с применением ацетилсалициловой кислоты (1-ая группа), омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) (2-ая группа) и ацетилсалициловой кислоты с L-аргініном (3-ья группа) в течении двух месяцев. Установлено, что омега-3 ПНЖК в большей степени по сравнению с ацетилсалициловой кислотой и ацетилсалициловой кислотой с L-аргініном способствует нормализации уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димеров и улучшает показатели агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) у данной категории больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболіческий синдром, гемостаз, лечение.

**DYNAMIC PARAMETERS OF HOMEOSTASIS UNDER THE INFLUENCE
OF ANTIAGGREGANT TREATMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION
AND METABOLIC SYNDROME**

M.A. Orynychak, M.M. Vasylechko

Abstract. The condition of coagulation and platelet hemostasis in 125 patients with atrial fibrillation (AF) and with metabolic syndrome (MS) has been analysed. Coagulation and platelet hemostasis in 125 patients with AF and MS under treatment with acetylsalicylic acid (ASA) (group 1), omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFAs) (group 2) and ASA with L-arginine (3 group) during 2 months were measured. It was established that omega-3 PUFAs are more effective compared with ASA/ aspirin with L-arginine and it promotes normalization of fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes (SFMK), D-dimer and improves the platelet aggregative activity (PAA).

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, haemostasis, treatment

SHEI National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 81-85

Надійшла до редакції 24.02.2014 року