



В. Д. Сыволап, С. М. Киселев

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ОСТРОЙ АНЕВРИЗМОЙ И ПРИСТЕНОЧНЫМ ТРОМБОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка, пристеночный тромб, протеин С, молекулы сосудистой адгезии sVCAM-1, фактор Виллебранда.

У 110 больных острым Q-инфарктом миокарда с аневризмой и пристеночным тромбом левого желудочка изучили сывороточный уровень протеина С, фактор Виллебранда, экспрессию молекул сосудистой адгезии sVCAM-1, агрегационные свойства тромбоцитов и оценили их взаимосвязь со структурно-функциональными показателями сердца. Обнаружили, что у больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой и тромбом левого желудочка процессы постинфарктного ремоделирования сердца тесно взаимосвязаны с высоким прокоагулянтным и агрегационным потенциалом сыворотки крови со снижением активности естественных антикоагулянтов на фоне активации иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции.

Стан системи гемостазу і ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою аневризмою та пристінковим тромбом лівого шлуночка

В. Д. Сыволап, С. М. Кисельов

У 110 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда з аневризмою і пристінковим тромбом лівого шлуночка вивчили сироватковий рівень протеїну С, фактор Виллебранда, експресію молекул судинної адгезії sVCAM-1, агрегаційні властивості тромбоцитів і оцінили їхній взаємозв'язок зі структурно-функціональними показниками серця. Виявили, що у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою і тромбом лівого шлуночка процеси постінфарктного ремоделювання серця тісно взаємопов'язані з високим прокоагулянтним і агрегаційним потенціалом сироватки крові зі зниженням активності природних антикоагулянтів на тлі активації імунізопальних реакцій та ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, аневризма лівого шлуночка, пристінковий тромб, протеїн С, молекули судинної адгезії sVCAM-1, фактор Виллебранда.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №1 (82). – С. 48–51

Hemostatic system condition and heart remodeling in patients with Q-wave myocardial infarction with acute aneurysms and left ventricle thrombus

V. D. Syvolap, S. M. Kyselov

In 110 patients with acute Q-wave myocardial infarction with aneurysm and thrombus of LV were studied serum protein C, von Willebrand factor, the expression of vascular adhesion molecules sVCAM-1, platelet aggregation properties. Their relationship with the structural and functional indexes of the heart were evaluated. It was found that in patients with Q-wave myocardial infarction with left ventricular aneurysm and thrombus, postinfarction cardiac remodeling processes are closely linked with high procoagulant and aggregation potential of blood serum. Are closely linked with decreased activity of natural anticoagulants on the background of immunoinflammatory reactions and activation of endothelial dysfunction.

Key words: Q-wave myocardial infarction, left ventricle aneurysm, intraventricular thrombus, protein C, vascular cell adhesion molecule sVCAM-1, Willebrand factor.

Zaporozhye medical journal 2014; №1 (82): 48–51

Во всем мире инфаркт миокарда (ИМ) является одной из главных причин инвалидизации и смертности населения [1,3,8]. Благодаря достижениям современной кардиологии удалось достичь существенного снижения смертности и частоты развития фатальных осложнений острого Q-ИМ [8]. Однако учитывая патогенетические особенности поражения миокарда левого желудочка (ЛЖ) (дилатация полости ЛЖ и истончение в месте локализации ИМ), которые повышают риск формирования аневризмы левого желудочка, развития пристеночного тромба, кардинально снизить риск развития этих грозных осложнений ИМ не удается [1,3,4]. Постинфарктная аневризма левого желудочка, крайне неблагоприятный прогностический фактор, осложняет течение трансмуральных ИМ в 30% случаев [4]. Вероятность развития пристеночного тромба при передне-верхушечной локализации аневризм составляет

32% [3,6]. Причины формирования тромбов разнообразны и до конца не раскрыты, что и обуславливает актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить сывороточный уровень протеина С, фактор Виллебранда, экспрессию молекул сосудистой адгезии sVCAM-1, агрегационные свойства тромбоцитов и оценить их взаимосвязь со структурно-функциональными показателями сердца у больных острым Q-инфарктом миокарда с аневризмой и пристеночным тромбом ЛЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 110 человек (67 мужчин и 43 женщины), средний возраст – 63,2±5,7 лет, поступивших в инфарктное отделение Запорожской городской клинической больницы экстренной и скорой медицинской



помощи с диагнозом Q-инфаркт миокарда. Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины (2013). В первую группу вошли 72 пациента с постинфарктной аневризмой ЛЖ, во вторую – 38 больных с постинфарктной аневризмой и пристеночным тромбом ЛЖ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу пациентов и наличию у них сопутствующих заболеваний. Медикаментозная терапия проведена согласно Приказу МЗ Украины №436 от 03.07.2006 г. «Протокол оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (инфарктом миокарда с зубцом Q)». Всем пациентам проводили общепринятое физикальное обследование, стандартные лабораторные анализы, электрокардиографию, эхокардиографию в первые 24 часа от момента поступления в клинику. Электрокардиограммы регистрировали с помощью диагностического комплекса «Кардиолаб» («ХАИ-Медика», Харьков, Украина). Структурно-функциональные параметры сердца определяли в ходе двухмерной трансторакальной эхокардиоскопии на ультразвуковом диагностическом сканере «My Lab 50 CV XVision (Esaote, Италия) с использованием фазированного датчика PA230E 2–4 МГц. При эхокардиографии оценивали диаметры левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) по его конечному систолическому (КСР) и конечному диастолическому (КДР) размерам, фракции выброса (ФВ), ударному (УО) и минутному (МОК) объемам крови, сердечному (СИ) и ударному (УИ) индексам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по пиковым скоростям раннего (Е) и позднего (А) его наполнения, по величине их отношения (Е/А), по времени замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) и индексу времени его расслабления (IVRT). Нарушение локальной сократительной функции миокарда оценивали как гипокинезию, акинезию и дискинезию. Диагностику аневризмы ЛЖ проводили, учитывая клинические, электрокардиографические и эхокардиографические данные с использованием предложенной нами методики [9].

Сывороточные уровни протеина С, фактора Виллебранда и молекул адгезии sVCAM-1 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Elisa» (Австрия) на микропланшетном фотометре DigiScan-400 в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета (начальник – профессор А.В. Абрамов). Показатели агрегации тромбоцитов оценивали на двухканальном лазерном агрегометре AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь). В основу работы агрегометра положен метод Борна, который базируется на изменении светорассеивания в обогащенной тромбоцитами плазме при добавлении к ней индуктора агрегации тромбоцитов. Как индуктор агрегации использовали адреналин в конечной концентрации 5 мкмоль. Изучали степень (%), скорость (% в мин) и время агрегации (мин).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью лицен-

зионной программы «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США). Характер распределения переменных в вариационных рядах определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака описательная статистика представлена в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном распределении – в виде медианы и межквартильного размаха – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Достоверность различий показателей оценивали по критериям Манна-Уитни и Вилкоксона, достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для определения характера и силы связи между исследуемыми параметрами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой и тромбом левого желудочка по сравнению с группой без пристеночного тромба ЛЖ (табл. 1) выявлен более низкий уровень протеина С (на 29,6%, $p=0,01$), увеличение экспрессии молекул сосудистой адгезии sVCAM-1 (на 27,1%, $p=0,01$), содержания фактора Виллебранда (на 35,7%, $p=0,01$), протромбина (на 14,3%, $p=0,01$) и фибриногена (на 12,7%, $p=0,03$), что свидетельствует о преобладании прокоагулянтных показателей. Эти отличия свидетельствуют о высокой активности ключевых звеньев системы свертывания крови, ответственных за формирование внутриполостных тромбов ЛЖ. Снижение уровня протеина С приводит к нарушению баланса коагуляция-антикоагуляция-фибринолиз в сторону коагуляции, угнетению фибринолиза и, по мнению некоторых авторов, ассоциируется с тромбозом [7, 10].

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у обследованных пациентов

Показатель	Больные Q-ИМ с аневризмой ЛЖ	Больные Q-ИМ с аневризмой и тромбом ЛЖ	p
Коагуляционный гемостаз			
Протеин С, %	62,4±2,7	43,9±1,7	0,01
Фактор Виллебранда, Ед/мл	0,84±0,1	1,14±0,07	0,01
sVCAM-1, нг/мл	1011,8±18,3	1286,1±26,7	0,01
Протромбин, %	93,1±3,1	106,4±2,4	0,01
Фибриноген, г/л	4,31±0,07	4,86±0,06	0,03
Гематокрит, ед	0,44±0,04	0,49±0,12	0,2
Собственная ретракция, %	40,4±7,5	44,3±4,6	0,2
Суммарная ретракция, %	54,6±7,8	59,7±3,8	0,4
Агрегация тромбоцитов			
Степень, %	46,5±2,5	54,6±1,7	0,04
Время, мин	7,8±0,7	6,5±0,6	0,03
Скорость, % в мин	22,7±1,1	27,4±0,9	0,03

Молекулы сосудистой адгезии sVCAM-1 можно считать не только показателем, который отражает состояние свертывающей системы крови, но маркером иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия, поскольку увеличение их экспрессии обусловлено повышением системной секреции провоспалительных цитокинов [5]. Активация иммуновоспалительных реакций подтверждается увеличением сывороточного уровня таких медиаторов иммунной системы, как фибриноген и протромбин. Более высокий уровень фактора Виллебранда является маркером



развития иммунного воспаления на фоне дисфункции эндотелия. Синергизм повышения фибриногена и фактора Виллебранда свидетельствует о высокой склонности к внутрисосудистому тромбообразованию.

У пациентов с аневризмой и тромбом ЛЖ отмечено существенное преобладание степени (на 17,4%, $p=0,04$) и скорости (на 20,7%, $p=0,03$) адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне снижения времени (на 16,7%, $p=0,01$) агрегации, что свидетельствует о повышении агрегационных свойств тромбоцитов, и, на фоне повышенного уровня фибриногена и фактора Виллебранда, ассоциируется с высоким риском образования пристеночного тромба ЛЖ.

При изучении структурно-функциональных показателей сердца (табл. 2) в обеих группах отмечена дилатация левых камер сердца и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. В группе пациентов с аневризмой и тромбом ЛЖ преобладает конечно-систолический размер (на 14,8%, $p=0,03$) ЛЖ, индекс массы миокарда (на 12,3%, $p=0,02$), степень регургитации на митральном (на 9,2%, $p=0,04$) и трикуспидальном (на 7,8%, $p<0,05$) клапанах, соотношения скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и систолы ЛП (на 58,8%, $p=0,03$) при наличии существенно меньшей фракции выброса (на 15,5%, $p=0,01$), пиковых скоростей кровотока на митральном (на 8,5%, $p=0,05$) и аортальном (на 10,8%, $p=0,05$) клапанах сердца, времени изоволюмического расслабления (на 15,1%, $p<0,05$) и времени замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (на 18,2%, $p<0,05$). Чаше определяли феномен спонтанного контрастирования (на 46,7%, $p=0,01$).

Таблица 2

Показатели доплер-эхокардиографии у обследованных пациентов

Показатель	Больные Q-ИМ с аневризмой ЛЖ	Больные Q-ИМ с аневризмой и тромбом ЛЖ	p
ЛП, см	4,23±0,45	4,38±0,27	0,3
МЖП, см	1,22±0,25	1,20±0,14	0,7
КДР ЛЖ, см	5,60±1,02	5,93±1,03	0,8
ЗС ЛЖ, см	1,18±0,14	1,16±0,04	0,3
КСР ЛЖ, см	4,45±0,12	5,11±0,17	0,03
ОТС, ед.	0,42±0,06	0,39±0,04	0,1
ИММ ЛЖ, г	129,8±3,1	145,7±1,3	0,02
ФВ, %	46,1±10,9	38,9±6,3	0,01
VE, м/с	0,49±0,21	0,49±0,11	0,9
VA, м/с	0,54 (0,49; 0,57)	0,32 (0,31; 0,36)	0,1
VE/LA	0,9±0,07	1,43±0,08	0,03
DT, мс	161,9±2,3	132,4±1,9	0,05
IVRT, мс	104,3±2,4	88,5±4,2	0,05
Vmax Ao, м/с	1,06±0,02	0,94±0,01	0,05
СрдЛА, мм рт.ст.	36,6±9,1	41,5±5,4	0,8
Регургитация митральная	3,39±0,08	3,70±0,06	0,04
Регургитация аортальная	1,33±0,55	1,53±0,21	0,9
Регургитация трикусп.	3,24±0,09	3,49±0,07	0,04
Регургитация пульмон.	2,57±0,74	2,72±0,51	0,6
Феномен спонт. контрастирования	11,1% (8)	57,8% (22)	0,01

© В. Д. Сыволап, С. М. Киселев, 2014

В общей когорте пациентов с Q-инфарктом миокарда, осложненным аневризмой ЛЖ, корреляционный анализ обнаружил прямую связь между временем агрегации тромбоцитов и временем замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ ($r=0,30$, $p<0,05$), скоростью агрегации тромбоцитов и наличием выпота в перикарде ($r=0,34$, $p<0,05$), уровнем протромбина и толщиной МЖП ($r=0,32$, $p<0,05$), уровнем фибриногена и относительной толщиной стенок ЛЖ ($r=0,32$, $p<0,05$) со скоростью потока во время систолы предсердий ($r=0,29$, $p<0,05$); обратную связь между временем агрегации тромбоцитов и скоростью потока во время систолы предсердий ($r=-0,28$, $p<0,05$), уровнем фибриногена и временем замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ ($r=-0,36$, $p<0,05$). Обнаружена достоверная прямая связь формирования тромба ЛЖ с мужским полом ($r=0,26$, $p<0,05$), передне-верхушечной локализацией инфаркта миокарда ($r=0,24$, $p<0,05$), количеством перенесенных инфарктов миокарда ($r=0,31$, $p<0,05$), наличием феномена спонтанного контрастирования ($r=0,38$, $p<0,05$), массой миокарда ЛЖ ($r=0,18$, $p<0,05$), нарушением сегментарной сократимости по типу дискинезии ($r=0,52$, $p<0,05$), уровнем фактора Виллебранда ($r=0,52$, $p<0,05$), молекул сосудистой адгезии sVCAM-1 ($r=0,38$, $p<0,05$), количеством тромбоцитов ($r=0,25$, $p<0,05$) и достоверная обратная связь тромба ЛЖ с пиковой скоростью кровотока на митральном клапане ($r=-0,31$, $p<0,05$), на аорте ($r=-0,27$, $p<0,05$), уровнем протеина С ($r=-0,46$, $p<0,05$), временем агрегации тромбоцитов ($r=-0,19$, $p<0,05$).

Таким образом, у больных Q-инфарктом миокарда, осложнившимся формированием острой аневризмы и тромба ЛЖ, процессы постинфарктного ремоделирования сердца характеризуются дилатацией левых камер сердца и эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ, нарушением локальной сократимости по типу дискинезии, формированием пристеночного тромба, развитием диастолической дисфункции ЛЖ II типа и тесно взаимосвязаны с высоким прокоагулянтным и агрегационным потенциалом сыворотки крови со снижением активности естественных антикоагулянтов на фоне активации иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции.

ВЫВОДЫ

В группе больных Q-инфарктом миокарда с острой аневризмой и тромбом ЛЖ обнаружены маркеры гиперкоагуляции и повышения агрегационных свойств тромбоцитов на фоне угнетения фибринолиза.

Нарушения свертывающей системы крови у пациентов с Q-инфарктом миокарда с острой аневризмой и тромбом ЛЖ развиваются на фоне активации иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия.

У больных Q-инфарктом миокарда, осложнившимся формированием острой аневризмы и тромба ЛЖ, процессы постинфарктного ремоделирования сердца характеризуются дилатацией левых камер сердца и эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ, нарушением локальной сократимости по типу дискинезии, формированием пристеночного тромба, развитием диастолической дисфункции ЛЖ II типа.



Обнаружена взаимосвязь показателей постинфарктного ремоделирования сердца с маркерами высокой коагуляционной и агрегационной активности сыворотки крови на фоне активации иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции.

Дальнейшие исследования патогенетических механизмов формирования пристеночных тромбов у больных острым Q-инфарктом миокарда с аневризмой ЛЖ позволят определить возможные методы профилактики и определить наиболее эффективную тактику лечения этого грозного осложнения инфаркта миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордеев И.Г. Нарушение сократимости миокарда ЛЖ у больных после АКШ. Методы ее коррекции / И.Г. Гордеев, В.А. Люсов, Е.Е. Ильина // Кардиология. – 2007. – Т. 47. – № 2. – С. 22–26.
2. Денисюк В.І. Результати тривалого (24 міс) спостереження та віддалений прогноз у хворих з постінфарктним кардіосклерозом в поєднанні з гіпертонічною хворобою / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Кровообіг і гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 51–53
3. Долженко М.Н. Аневризма левого желудочка: дефиниции, механизмы формирования, диагностика, показания к операции, прогноз / М.Н. Долженко // Серцева недостатність. – 2009. – № 2. – С. 28–37.
4. Долженко М.Н. Аневризма левого желудочка: вопросы реабилитации в Украине / М.Н. Долженко, А.В. Руденко, О.А. Шараевский, С.В. Поташев // Здоровье Украины. – 2007. – № 12/1. – С. 85–87.
5. Закирова А.Н. Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / А.Н. Закирова, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (1). – С. 35–39.
6. Кнышов Г.В. Аневризма левого: желудочка современные принципы хирургического лечения / Г.В. Кнышов, С.А. Руденко // Мистецтво лікування. – 2008. – № 5 (51). – С. 65–68.
7. Платонова Т.Н. Оценка информативности и прогностической значимости традиционных скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилии / Т.Н. Платонова, Н.В. Заичко, Т.М. Чернышенко, О.В. Горницкая, В.И. Гришук // Лабораторна діагностика. – 2010. – № 4 (54). – С. 3–10.
8. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: Аналітико-статистичний посібник / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2013. – 240 с.
9. Пат. 61415 Україна, МПК (2011.01) А61В 8/00. Спосіб діагностики аневризми лівого шлуночка серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / В.Д. Сиволап (Україна), С.М. Кисельов (Україна)
10. Шевчук С.В. Комплексна діагностика тромбофілії за системного червоного вовчача / С.В. Шевчук, О.В. Горницкая, Т.М. Чернишенко, С.М. Краснобрижа, Д.С. Корольова, В.О. Чернишенко, Т.М. Платонова // Лабораторна діагностика. – 2010. – № 1. – С. 3–8.

Сведения об авторах:

Сиволап В.Д., д. мед. н., профессор, зав каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
Киселев С.М., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: kiselyov@bk.ru.

Поступила в редакцию 27.01.2014 г.