

Д.С. Герасименко, Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко

**СИСТЕМНАЯ ГЕМОДИНАМИКА, ГЕМОСТАЗ, РЕОЛОГИЯ КРОВИ –
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С КРУПНООЧАГОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ
ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЗГА**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В ходе исследования были оценены основные показатели центральной гемодинамики, системы гемостаза, изменения реологических показателей крови и плазмы у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненного острым ишемическим повреждением мозга в сравнении с пациентами страдающих изолированной церебральной ишемией и крупноочаговым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: *острый крупноочаговый инфаркт миокарда, ишемия мозга, система гемостаза, реология крови.*

D.S.Gerasimenak, N.P.Mitkovskaya, Grigorenko

**SYSTEM HAEMO DYNAMICS, HEMOSTASIS, BLOOD RHEOLOGY – RESULTS
OF THE ASSESSMENT AND CORRECTION OF VIOLATIONS AT PATIENTS WITH
KRUPNOOCHAGOV A MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY ISCHEMIC
INJURY OF THE BRAIN**

Rheological changes of blood, dynamic of central hemodynamic indices and hemostasis system changes in patients with acute myocardial infarction complicated by acute ischemic brain damage in comparison with patients suffering from isolated cerebral ischemia and acute myocardial infarction have been studied.

Key words: *acute myocardial infarction, ischemia of the brain, hemostasis system, rheology of blood.*

Артериальная гипертензия, нарушения в системе гемостаза с повышением прокоагулянтной активности и реологические нарушения крови, сопровождающиеся увеличением её вязкости, способствуют тромботическим сосудистым осложнениям, что влечёт за собой повышенный риск развития, как инфаркта миокарда, так и ишемического инсульта [2,4]. У пациентов с манифестацией инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта, сохраняющиеся гемодинамические нарушения, гиперкоагуляция, повышенная агрегация эритроцитов и тромбоцитов, вязкость крови, будут усугублять течение острого периода ишемического осложнения, повышая риск повторных тромботических событий и ограничивая реабилитационный потенциал пациента [2,3,5]. Изучение и коррекция нарушений в системной гемодинамике [10], системе гемостаза [11] и реологии крови у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга будет способствовать снижению риска повторных ишемических осложнений, а так же ускорит наступление реабилитационного этапа в терапии.

Целью исследования было изучение показателей системного артериального давления в случае применения блокаторов рецепторов ангиотензина-2, динамики реологических показателей при использовании в терапии низкомолекулярного гепарина, а так же изменений показателей системы гемостаза за период наблюдения у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга.

В исследовании приняли участие 41 пациент основной группы с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга (группа ОИМ+ИПМ), 40 пациентов с изолированным ишемическим инсультом (группа ИПМ) и 35 пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда (группа ОИМ). Определение показателей проводилось в момент поступления в стационар и на 8-е сутки лечения.

Определение уровня одного из параметров первич-

ного гемостаза – тромбоцитов, выявило повышенное их количество во время госпитализации у пациентов основной группы в сравнении с данными полученными у представителей остальных исследуемых групп. К концу периода наблюдения у пациентов основной группы количество безъядерных кровяных пластинок достоверно различалось только при сопоставлении результатов с показателем в группе ИПМ. В то же время уровень тромбоцитов не превышал референтные лабораторные показатели ($170 - 360 \cdot 10^9$), как в начале наблюдения, так и в конце. Активность протромбина у пациентов изучалась посредством определения международного нормализованного отношения (МНО) в группах. Так изначально индекс имел достоверно более низкий показатель в основной группе пациентов. Исследованный в динамике показатель МНО оказался достоверно выше у пациентов основной группы в сравнении с данными полученными у остальных исследуемых. Но показатель МНО у пациентов не вышел за рамки референтного значения клинической лаборатории гемостаза (0,9 – 1,3). Содержание одного из основных острофазовых показателей воспаления и фактора кардиоваскулярного риска – фибриногена, в момент первичного забора крови оказалось выше у пациентов основной группы по сравнению с данными полученными у оставшихся лиц. Как показал статистический анализ в динамике, концентрация фибриногена в крови пациентов основной группы оказалась самой высокой к концу периода наблюдения, превышая показатели пациентов включенных как в группу ИПМ, так и ОИМ. Сопоставление данных полученных у пациентов с референтными значениями уровней фибриногена в плазме крови (200,0 – 400,0 мг/дл), выявило превышение его концентрации при вторичном заборе крови у пациентов ОИМ+ИПМ. Время образования фибринового сгустка – тромбиновое время (ТВ), оказалось уменьшенным у пациентов основной группы только в сравнении с показателями в группе ОИМ в момент поступления в стационар. Последующее определение ТВ снова выявило достоверную разницу лишь со зна-

Таблица 1. Динамика показателей гемостаза у пациентов исследуемых групп

Показатель (Ме (25-й; 75-й процентиля))		Группа ОИМ+ИПМ (n=41)	Группа ИПМ(n=40)	Группа ОИМ(n=35)
Тромбоциты (10 ⁹)	1 сутки	283,00 (238,00; 353,00)**°	173,50 (144,50; 202,00)	238,00 (210,00; 287,00)
	8 сутки	274,00 (229,00; 319,00)**	212,50 (187,50; 240,00)	277,00 (231,00; 287,00)
МНО	1 сутки	0,97 (0,88; 1,10)*°°	1,04 (0,95; 1,15)	1,07 (0,97; 1,21)
	8 сутки	1,11 (1,03; 1,14)**°°	1,19 (1,10; 1,29)	1,03 (0,93; 1,11)
Фибриноген (мг/дл)	1 сутки	360,00 (300,00; 414,00)*°°	292,00 (231,00; 362,00)	270,00 (210,00; 360,00)
	8 сутки	440,00 (400,00; 500,00)*°°	398,00 (359,00; 450,00)	337,00 (280,00; 360,00)
Тромбиновое время (сек)	1 сутки	15,30 (14,40; 16,20)°°	15,35 (14,40; 16,30)	17,10 (15,80; 24,10)
	8 сутки	16,40 (14,90; 20,08)°°	16,60 (15,45; 17,90)	14,20 (12,50; 17,10)
Антитромбин III (%)	1 сутки	96,00 (87,00; 109,00)	97,50 (81,50; 104,00)	98,00 (83,50; 102,50)
	8 сутки	93,00 (89,00; 102,00)	97,00 (86,50; 109,00)	97,50 (88,5; 100,00)

Примечание: ° - достоверность различия при сравнении с группой ОКС (° - при $p < 0,05$, °° - при $p < 0,01$), * - достоверность различия при сравнении с группой ИПМ (* - при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$)

чением в группе ОИМ, но в этот раз оно превышало сопоставленный показатель. При первичном заборе крови референтные значения превышались только лишь у пациентов в группе ОИМ, в последующем ТВ увеличилось у исследуемых с сочетанной патологией и изолированным ИПМ, а у пациентов с ОИМ оно не выходило за границы нормы (14 – 16 с). Определение содержания антикоагулянтного фактора – антитромбина III в плазме крови не выявило достоверной разницы между показателями пациентов исследуемых групп. Анализ значений за период наблюдения продемонстрировал отсутствие отличий между значениями активности АТ III в сравниваемых группах в конце наблюдения. Уровень показателя в плазме крови не выходили за рамки референтных данных лаборатории гемостаза у пациентов всех групп (80-120%). Полученные результаты представлены в таблице 1.

В исследовании состоянии системной гемодинамики приняли участие только пациенты с острым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим церебральным повреждением, у которых при первичном осмотре было выявлено повышение АД выше 160/100 мм рт. ст. В группу вошел 21 пациент, получавший эпросартан в качестве базисной антигипертензивной терапии и, при необходимости, амлодипин (группа ОИМ+ИПМ).

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, накопление препарата в крови проявилось достоверным снижением систолического артериального давления (САД) по отношению к его исходному уровню на 3 сутки наблюдения. В дальнейшем не наблюдалось усиления гипотензивного эффекта эпросартана или его комбинации, что проявилось установлением стабильного уровня САД на 8 сутки стационарного пребывания. Оценка среднего АД (СрАД) продемонстрировала снижение уровня СрАД у пациентов группы ОИМ+ИПМ к 3-м суткам заболевания. Оценка показателя на 8 сутки выявила сохранившуюся тенденцию по снижению уровня СрАД, но без статистической значимости. Динамика диастолического артериального давления (ДАД) продемонстрировала снижение его в среднем

Таблица 2. Динамика АД у пациентов

Показатель (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Группа ОИМ+ИПМ
первичный осмотр (мм рт. ст.)	САД 170,00 (160,00; 190,00) •
	СрАД 123,33 (113,33; 133,33) •
	ДАД 100,00 (90,00; 110,00) •
на 3 сутки стац. лечения (мм рт. ст.)	САД 152,50 (143,75; 167,50)
	СрАД 114,17 (107,08; 121,67)
	ДАД 93,75 (87,50; 98,75)
на 8 сутки стац. лечения (мм рт. ст.)	САД 147,50 (142,50; 158,75)
	СрАД 109,42 (107,50; 114,58)
	ДАД 91,25 (87,50; 95,00)

Примечание: • - достоверность различия в группах при сравнении результатов на 1-и и 3-е сутки наблюдения (* - при $p < 0,01$)

Таблица 3. Гидродинамическая вязкость крови в начале наблюдения и на 8 сутки терапии

Показатель (M±m)	Группа НМГ+ (n=20)		Группа НМГ- (n=14)	
	Исходно	8 сутки терапии	Исходно	8 сутки терапии
i (мПа*с)	4,75±0,43	3,60 ±0,25*	4,92±0,51	4,81±0,46

Примечание: * - достоверность различия при сравнении с группой НМГ- (* - при $p < 0,05$)

на 6 мм рт. ст. к 3-м суткам пребывания в стационаре. К моменту следующего контрольного измерения ДАД не изменилось, лишь имело тенденцию к снижению.

Для оценки безопасности эпросартана была подсчитана частота встречаемости среди лиц, принимавших данный препарат, эпизодов снижения среднего АД ниже 90 мм рт. ст. В результате обработки данных было установлено, что в группе пациентов принимавших в качестве базисной антигипертензивной терапии эпросартан, не было зафиксировано ни одного эпизода снижения СрАД ниже критической величины.

У пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга оценивалось влияние использования низкомолекулярного гепарина на реологические показатели крови и плазмы. Для этого основная группа ОИМ+ИПМ была разделена на 2 подгруппы пациентов. Первая подгруппа состояла из 20 пациентов в терапии которых использовался низкомолекулярный гепарин – группа НМГ+. Подгруппа сравнения была представлена 14 пациентами – группа НМГ-, которым не проводилась антикоагулянтная терапия.

Гидродинамическая вязкость, характеризующая кровоток в артериальной системе, исходно не различалась между пациентами обеих групп. Дальнейшие расчёты продемонстрировали достоверное снижение данного реологического параметра у пациентов из группы НМГ+. Межгрупповое сопоставление показателя в конце наблюдения показало достоверное снижение вязкости крови в группе пациентов с дифференцированным подходом в лечении.

Исходные показатели вязкости плазмы не различались в группах. Как видно из результатов ротационной вискозиметрии (таб. 4), вязкость плазмы к концу периода наблюдения имела тенденцию к превышению у пациентов, не получавших низкомолекулярный гепарин, но так и не достигла статистически значимой разницы с показателем, полученным в группе НМГ-.

Относительное увеличение числа тромбоцитов у пациентов основной группы можно считать проявлением гиперкоагуляционного дисбаланса системы гемостаза, послужившего неблагоприятным фоном в момент манифестации сочетанного кардиоцеребрального повреждения.

Сниженный показатель МНО можно расценить как причину хронически существующей склонности системы гемостаза к тромбообразованию у пациентов с сочетанным кардиоцеребральным повреждением.

Таблица 4. Оценка вязкости плазмы у пациентов исследуемых групп

Показатель (M ± m)	Плазма			
	Группа НМГ+ (n=20)		Группа НМГ- (n=16)	
	Исходно	8 суток терапии	Исходно	8 суток терапии
(мПа*с)	2,25± 0,10	2,70± 0,11	2,26± 0,13	2,77± 0,18

Увеличение концентрации фибриногена в процессе стационарного лечения у пациентов основной группы, является закономерным следствием в условиях ишемических повреждений в системе коронарных и мозговых артерий, что повышает сердечно-сосудистые риски у данной категории больных и неблагоприятно влияет на процессы реконвалесценции.

Показатели центральной гемодинамики у пациентов, принимавших эпросартан, находились в необходимом терапевтическом диапазоне, который обеспечивал снижение миокардиальной нагрузки. Использование эпросартана в качестве основного гипотензивного средства у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга оправдано, т.к. его «мягкий» терапевтический эффект позволял поддерживать постоянство мозговой перфузии на необходимом уровне для предотвращения повторной гемодинамической ишемии мозга и сохранения адекватного кровотока в зоне «полутени», поступательно снижая АД без резких колебаний. Приём эпросартана не сопровождался транзиторной гипотензией и не требовал использования инъекционных форм гипотензивных препаратов, что является важным преимуществом данного препарата для обсуждаемой категории больных.

Использование низкомолекулярного гепарина в программе терапии пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга позволило улучшить реологическую кривую течения крови. Фоновое относительное увеличение числа тромбоцитов, количества фибриногена у пациентов с осложненным течением ОИМ, повышает вероятность возникновения тромботических сердечно-сосудистых событий в период стационарного лечения. Данные множества исследований доказали, что ишемический инсульт сам по себе повышает риск острых коронарных событий [7,13]. В связи с вышеизложенными результатами исследования и литературными данными, необходимо рассмотреть возможность включения низкомолекулярного гепарина в качестве обязательного компонента терапии у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга.

Литература

1. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома / С.В. Орлов [и др.] // Клинич. медицина. – 2007. – № 1. – С. 40–44.
2. Грицюк, Ф.И. Практическая гемостазиология / А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк. – Киев: Здоров'я, 1994. – 257 с.
3. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов / Е.В. Ройтман [и др.] // Тромбоз и Реология. – 2006. – № 4. – С. 25–31.
4. Кардиология: пер. с англ. / под ред. Б. Гриффин [и др.]. – М.: Практика, 2008. – 1248 с.
5. Козиолова, Н.А. Особенности течения артериальной гипертензии в остром периоде ишемического инсульта и оценка ее коррекции эпросартаном / Н.А. Козиолова, В.А. Парфенов, С.В. Селезнева // Обзоры клинической кардиологии. – 2007. – № 9. – С. 5–9.
6. Соглашение специалистов по клинической гемореологии из стран СНГ об использовании унифицированных методов, оборудования, терминов, понятий, единиц измерения и записи результатов гемореологического обследования пациентов // Тромбоз. Гемостаз и реология. – 2003. – № 3. – С. 6–12.
7. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова. – М.: Мед. книга, 2005. – 248 с.
8. Antagonistic effects of ultra-low-molecular-weight heparin against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats / Zhi-guo Zhang [et al.] // Pharm. Res. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 350–355. Denardo, S.J.
9. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward [et al.] // Br. J. Haematol. – 1999. – Vol. 104, № 2. – P. 246–257.
10. Blood pressure targets after high-risk myocardial infarction. Is it time to update the guidelines? / S.J. Denardo, R.D. Anderson, C.J. Pepine // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 26–27.
11. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Paciaroni [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 423–430.
12. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists / H. P. Adams [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 1655–1711.
13. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 6. – P. 1218–1226.
14. Plasma viscosity and fibrinogen in relation to haemodynamic findings in chronic congestive heart failure / A. Hoffmeister [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 1999. – Vol. 1, № 3. – P. 293–295.
15. Predictors of stroke within 30 days in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / C.M. Westerhout [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 24. – P. 2956–2961.
16. The rheological changes after cesarean section: the influence of low molecular weight or unfractionated heparin on the rheological properties of blood / L. Heilmann [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 211–218.

Поступила 7.05.2012