

Интенсивность образования тромбина и сократительная способность миокарда у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

e-mail: berezovgel@mail.ru

Реферат

Цель исследования – изучить связь интенсивности образования тромбина, оцененной с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) в бедной тромбоцитами плазме, и сократительной способности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 75 больных ИБС от 40 до 75 лет, которым было выполнено ЧКВ в экстренном (10 больных) и плановом (65 больных) порядке, а также 35 человек, сопоставимых по полу и возрасту без клинических проявлений ИБС. Исследовалась венозная кровь, полученная до, через 6 и 12 месяцев после ЧКВ. В эти же сроки выполнялась стресс-ЭхоКГ. Интенсивность образования тромбина оценивали с помощью ТГТ, выполненного в бедной тромбоцитами плазме и модифицированного добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM) для оценки степени активации системы протеина С.

Результаты исследования. Выявленная связь между параметрами стресс-ЭхоКГ, характеризующими сократительную способность миокарда (фракция выброса (ФВ) левого желудочка и нарушение регионарной сократимости (НРС)) и показателями ТГТ, отражающими интенсивность (ЕТРи Peak) и скорость образования тромбина (V), более выражена у экстренных больных. Наличие обратной корреляционной связи между ФВ и НРС и процентом снижения V, ЕТР и Peak после добавления rh-TM, а также более значимая связь ФВ и НРС с показателями ТГТ в постановке crh-TM демонстрируют роль системы протеина С в изменении сократительной способности миокарда. Интенсивность образования тромбина также сопряжена с артериальной гипертензией.

Заключение. Установлено, что показатели ТГТ связаны с параметрами стресс-ЭхоКГ. Более чувствительными к изменениям интенсивности образования тромбина оказались фракция выброса левого желудочка, индекс нарушения регионарной сократимости миокарда и артериальная гипертензия, в том числе и гипертензивная реакция на физическую нагрузку.

Ключевые слова: тест генерации тромбина, стресс-эхокардиография, тромбомодулин, система протеина С, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство

Эффективность профилактики осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) зачастую зависит от информативности лабораторных и функциональных методов исследования, повышение прогностической ценности которых в последние годы является одной из наиболее актуальных задач в этой области. Основным рутинным методом неинвазивной верификации осложнений в стентированных коронарных артериях остается стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ). Нарушения регионарной сократимости миокарда, оцениваемые при этом, как правило, обусловлены наличием стенозирующих процессов в коронарных артериях – атеротромбоза и/или осложнений после васкуляризации, связанных со структурными изменениями сосудистой стенки и сосудистого тонуса, а также нарушениями гемостаза.

Одним из самых активных участников этих процессов является тромбин [1], влияние которого на сосудистую систему человека вызывает противоположные эффекты: эндотелийзависимую вазодилатацию артерий и эндотелий-независимую веноконстрикцию [2]. Известно также, что прямое воздействие тромбина на гладкомышечные клетки (ГМК) приводит только к вазоконстрикции [3], а на кардиомиоциты – к ухудшению из сократительной способности [4]. Однако прямого сопоставления тромбинемии и сократительной способности миокарда в рамках клинического исследования до сих пор не проводилось.

Цель работы – изучить связь интенсивности образования тромбина, оцененной с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) в бедной тромбоцитами плазме, и сократительной способности миокарда у больных ИБС до и после ЧКВ.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 65 больных ИБС (50 (76,9 %) мужчин и 15 (23,1 %) женщин) после планового ЧКВ и 10 больных ИБС (7 мужчин (70 %) и 3 (30 %) женщин) после экстренного ЧКВ в возрасте от 40 до 75 лет. Критериями исключения являлись возраст >75 лет, аорто-коронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий в анамнезе, острая сердечная недостаточность и/или фракция выброса левого желудочка <40 %, ХСН IIБ и III стадии, креатинин крови >180 ммоль/л, хроническая обструктивная болезнь легких, анемии средней и тяжелой степени, постоянная форма фибрилляции и трепетания предсердий, онкопатология.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг и клопидогрель в дозе 600 мг за сутки до ЧКВ. После вмешательства доза АСК 300 мг в сутки сохранялась вплоть до выписки из стационара, а доза клопидогреля (75 мг в сутки) в некоторых случаях в первые 7 дней увеличивалась до 150 мг в сутки. В периоперационном и раннем послеоперационном периодах в лечении пациентов обеих категорий применялся также нефракционированный гепарин в виде в/в-инфузии под контролем АЧТВ или эноксапарин из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки. Больным, госпитализированным в экстренном порядке, введение антикоагулянтных препаратов было начато на догоспитальном этапе.

При первом проведении эхокардиографического исследования у экстренных больных применялся короткий протокол, позволяющий оценить основные эхокардиографические параметры миокарда в покое, а у плановых больных – стресс-ЭхоКГ в полном объеме. В последующем в обеих группах проводилась стресс-ЭхоКГ, предусмотренная полным протоколом, через 6 и 12 месяцев после ЧКВ.

Стресс-ЭхоКГ проводилась на тредмиле (T1200, GE) по стандартному протоколу BRUCE с использованием программ для нагрузочных тестов «Cardiosoft» (GE). Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате Vivid 7 Dim (GE). Оценка нарушений регионарной сократимости миокарда проводилась качественным методом (визуально) и полуколичественным методом (с использованием 5-балльной шкалы) в 16 стандартных сегментах левого желудочка при сравнении изображений до и после нагрузки. Общий индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС) рассчитывался как сумма индексов нарушений локальной сократимости, деленная на количество анализируемых сегментов. Для оценки топического поражения коронарного русла была использована схема кровоснабжения ЛЖ магистральными артериями [5]. Оценка глобальной сократимости левого желудочка проводилась путем измерения фракции выброса биплановым методом Simpson.

В исследовании использовалась венозная кровь, полученная накануне вмешательства, а также через 6 и 12 месяцев после ЧКВ. Первый образец крови у плановых больных был получен на фоне нагрузочных доз антиагрегантов, а у экстренных больных – на фоне нагрузочных доз антиагрегантов и антико-

агулянтных препаратов, введение которых было начато на догоспитальном этапе. В контрольную группу вошли 35 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых людей без клинических проявлений ИБС и не принимающих антиагрегантные и антикоагулянтные препараты.

Постановка и анализ результатов теста генерации тромбина (ТГТ) выполнялись согласно методике, предложенной Н. Hemker et al. в 2003 г. [6]. В соответствии с поставленными задачами, в данном исследовании использовали плазму крови, бедную тромбоцитами. Для стандартизации ТГТ образцы крови отбирали в вакуумные пробирки VACUETT®, содержащие в качестве консерванта 3,2 %-й (0,109 М) раствор цитрата натрия при соотношении антикоагулянта и крови 1:9. Бедная тромбоцитами плазма для исследования была подготовлена путем последовательного двойного центрифугирования образцов крови: при 130 g в течение 10 мин и 2500 g в течение 30 мин. Для постановки ТГТ были использованы реагенты производства *Thrombinoscopebv* (Нидерланды). Триггерный реагент «PPP-Reagent 5pM» содержал смесь рекомбинантного человеческого тканевого фактора (rh-TF) в конечной концентрации 5 пМоль и прокоагулянтных фосфолипидов. Смесь специфичного для тромбина флюорогенного субстрата и CaCl₂ подготавливалась перед каждой постановкой теста из реагентов «Fluo-Buffer» и «Fluo-Substrate».

Для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM) [7]. Калибровка производилась параллельно с генерацией тромбина в каждом исследуемом образце плазмы при помощи реагента «Thrombin Calibrator». Постановка ТГТ проводилась в дублях на планшетном флюориметре FluoroskanAscent®, оборудованном диспенсером производства *ThermoFisher SCIENTIFIC* (Финляндия). Построение и расчет показателей тромбограмм генерации тромбина осуществлялись при помощи программного обеспечения Thrombinoscope® версия 3.0.0.26.

Оценивали следующие показатели ТГТ: LT (Lag Time) – время инициации свертывания (мин); Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина (нМ); ttPeak (timetopeak) – время достижения пика (мин); ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал (нМ·мин); V (VelocityIndex) – скорость образования тромбина (нМ/мин), которую рассчитывали по формуле

$$V = \frac{\text{Peak}}{\text{ttPeak} - \text{Lag time}}.$$

Для определения чувствительности к тромбомодулину (%) использовали показатели ТГТ, полученные в параллельной постановке с добавлением и без добавления тромбомодулина по формуле чувствительность к тромбомодулину =

$$\frac{X_{(\text{без rh-TM})} - X_{(\text{с rh-TM})}}{X_{(\text{без rh-TM})}} 100 \%,$$

где X – показатель тромбограммы.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы «Statistica 10» и «SAS JMP 10». Оценка достоверности различий между двумя зависимыми выборками ввиду их достаточного объема проводилась с использованием t-критерия для средних (значения приведены в таблице с соответствующими 95 %-ми доверительными интервалами), различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

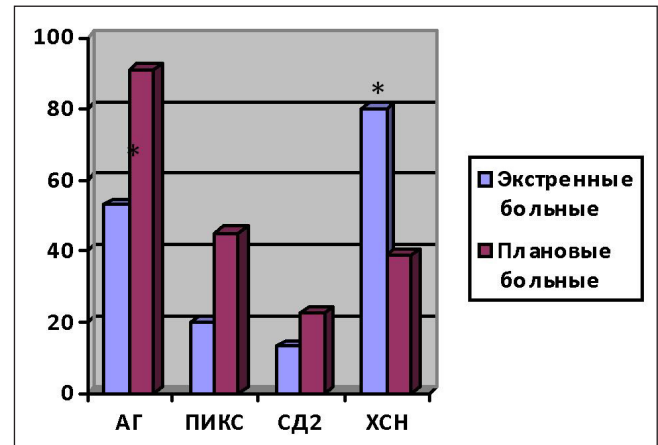
Результаты исследования

Были обследованы две группы больных, у которых ангиопластика со стентированием коронарных артерий выполнялась в экстренном и в плановом порядке. Анализ клинических данных пациентов обеих групп, а также наличие у них сопутствующей патологии и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний выявил следующие особенности. По количеству больных с артериальной гипертензией превосходила группа плановых пациентов ($p < 0,005$), а по наличию хронической сердечной недостаточности – группа экстренных больных ($p < 0,005$) (рисунки), тогда как по количеству больных сахарным диабетом 2 типа, больных, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиподинамию, курение и злоупотребление алкоголем, статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

При анализе тромбogramм было установлено, что у экстренных больных перед вмешательством имеется статистически значимое по сравнению с контрольной группой увеличение временных показателей ТГТ (LT и ttPeak) и уменьшение значений показателей, характеризующих интенсивность образования тромбина (ETP и Peak) и скорости его образования (V) в постановках без добавления ТМ и в его присутствии (табл. 1), что отражает развитие гипокоагуляции под воздействием антикоагулянтной терапии и нагрузочных доз антиагрегантов. Также в эти сроки было отмечено увеличение процента снижения ряда показателей (LT, ttPeak, ETP и Peak), характеризующих степень активации системы протеина С (табл. 1).

Показатели ТГТ у плановых больных перед ЧКВ были близки к контрольным значениям, что, вероятнее всего, связано с наличием нагрузочных доз антиагрегантов в терапии в эти сроки. Статистически значимым по сравнению с контрольной группой оказалось лишь удлинение LT в постановке без ТМ и процент снижения LT при добавлении в постановку ТМ. По сравнению с экстренными больными плановые пациенты в эти сроки имели меньшие значения LT, процент снижения ETP и Peak при добавлении ТМ, а также более высокие значения ETP, ETP+rh-TM, Peak+ rh-TM и V+ rh-TM.

В ходе наблюдения у больных, оперированных в экстренном порядке, было отмечено укорочение LT спустя 6 и 12 месяцев после ЧКВ, так же как и у плановых больных. Через 6 месяцев после вмешательства у экстренных больных было выявлено увеличение ETP в обеих постановках, а также умень-



Сопутствующая патология у больных ИБС:

* – $p < 0,005$ по сравнению с плановыми больными

шение процента снижения ETP и Peak после добавления ТМ, характеризующих снижение активности системы протеина С по сравнению с исходными данными. Через 12 месяцев уменьшение процента укорочения LT и ttPeak после добавления ТМ у этих больных достигло статистически значимых величин.

Динамика показателей ТГТ у плановых больных характеризовалась планомерным укорочением LT в постановке без ТМ в течение всего периода наблюдения, а также уменьшением процента снижения LT, ETP и ttPeak после добавления в постановку ТМ, что также отражало снижение активности системы протеина С.

Сравнение результатов стресс-ЭхоКГ у экстренных и плановых больных не выявило принципиальных отличий между группами (табл. 2). Исключение составило статистически значимое превосходство фракции выброса левого желудочка ($p = 0,0009$) через 6 месяцев у больных, оперированных в плановом порядке. Увеличение фракции выброса левого желудочка после нагрузки в динамике оказалось статистически значимым только у больных, оперированных в плановом порядке.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что только в группе экстренных больных до оперативного вмешательства ФВ закономерно зависела от ИНРС ($r = -0,81$; $p = 0,03$) и нарушений регионарной сократимости в бассейне ПМЖА ($r = -0,88$; $p = 0,01$). Кроме того, у данных больных в эти сроки было выявлено наличие положительной корреляционной связи между систолическим АД в покое и процентом снижения LT и ttPeak после добавления ТМ ($r = 0,80$; $p = 0,03$).

Спустя 6 месяцев после ЧКВ у экстренных больных выявлено наличие прямой корреляционной связи между процентом снижения скорости образования тромбина (V %) после добавления ТМ и ФВ левого желудочка ($r = 0,97$; $p = 0,00001$), а также обратной корреляционной связи между V % и ИНРС ($r = -0,90$; $p = 0,0009$). Установлено, что после физической нагрузки ФВ имеет прямую корреляционную связь с ttPeak ($r = 0,97$; $p = 0,00001$), ETP % ($r = 0,97$; $p = 0,00001$) и Peak % ($r = 0,97$; $p = 0,00001$), а также обратную корреляционную связь со скоростью об-

Показатели теста генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме у экстренных и плановых больных ИБС до и после ЧКВ в динамике

Показатель	Контрольная группа	До ЧКВ		Через 6 месяцев после ЧКВ		Через 12 месяцев после ЧКВ	
		экстренные больные	плановые больные	экстренные больные	плановые больные	экстренные больные	плановые больные
LT, min	2,76±0,79	4,42±1,91 ^{*,&}	3,05±0,57 ^{*,&}	2,97±0,72 ^{*,&}	2,7±0,49 ^{*,&}	2,81±0,7 ^{*,&}	2,81±0,45 ^{*,&}
ETP, nM/min	1775,11±343,77	1207,08±617,48 ^{*,&}	1731,92±376,36	1666,11±201,98 ^{*,&}	1686,13±357,24	1668,31±495,86	1651,17±323,94
Peak, nM	283,85±89,77	173,28±131,43 ^{*,&}	278,71±251,06	250,17±35,58	246,56±66,4 ^{*,&}	254,16±93,51	255,26±73,61
ttPeak, min	6,34±1,86	9,7±3,81 ^{*,&}	6,82±1,42	6,76±1,69	6,46±1,27	6,56±1,98	6,4±1,17
V, nM/min	95,02±58,12	48,46±49,17 ^{*,&}	83,07±84,84	72,42±28,45	71,47±32,25 ^{*,&}	76,78±39,55	76,95±33,9
LT+ rh-TM, min	2,57±0,46	2,87±0,44	2,69±0,46	2,72±0,65	2,61±0,55	2,69±0,42	2,71±0,44
ETP+ rh-TM, nM/min	947,63±461,42	545,25±621,63 ^{*,&}	999,69±354,77	1044,17±307,15 ^{*,&}	1020,63±441,68	1018,25±582,4	1065,67±307,71
Peak+ rh-TM, nM	185,89±95,95	97,98±121,77 ^{*,&}	176,68±67,94	193,56±64,19	181,05±77,06	177,82±97,73	191,11±68,32
ttPeak+ rh-TM, min	5,26±0,8	6,08±1,2	5,58±0,76	5,68±1,05	5,63±0,9	5,8±1,04	5,61±0,86
V+ rh-TM, nM/min	76,81±53,53	35,85±46,76 ^{*,&}	65,68±34,95	69,39±29,9	62,81±31,65	61,9±39,09	61,73±49,63
LT %	3,68±14,6	26,81±25,2 ^{*,&}	10,76±13,01 ^{*,&}	7,3±13,46	3,04±11,57	2,67±9,94 ^{*,&}	3,01±9,49 ^{*,&}
ETP %	49,16±20,5	63,32±26,42 ^{*,&}	42,33±18,15	36,69±18,16 ^{*,&}	40,61±19,38 ^{*,&}	42,0±17,99	34,72±16,61 ^{*,&}
Peak %	36,78±16,22	53,0±25,68 ^{*,&}	29,69±27,23	23,64±20,04 ^{*,&}	29,03±15,6 ^{*,&}	33,36±14,32	25,73±15,72 ^{*,&}
ttPeak %	13,92±12,89	30,76±22,05 ^{*,&}	16,74±9,61 ^{*,&}	14,56±9,7	11,28±14,45	9,62±8,35 ^{*,&}	10,74±14,45 ^{*,&}
V %	18,95±18,44	16,92±61,57	8,31±43,94	5,13±22,83	12,85±20,91	22,25±11,99	19,29±57,91

Примечание: & – $p \leq 0,005$ по сравнению с контрольной группой; *, & – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,005$ по сравнению с этими же сроками; *** – $p < 0,005$ по сравнению с исследованием через 6 месяцев после ЧКВ; **** – $p < 0,05$ по сравнению с исследованием через 12 месяцев после ЧКВ; **** – $p < 0,05$ по сравнению с результатами до ЧКВ.

разования тромбина (V) в постановке без ТМ и в его присутствии ($r = -0,97$; $p = 0,00001$), а также с ETP ($r = -0,97$; $p = 0,00001$) и Peak ($r = -0,97$; $p = 0,00001$) в постановке с ТМ.

У плановых больных через 6 месяцев после ЧКВ не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между показателями ТГТ и стресс-ЭхоКГ.

Через 12 месяцев после ЧКВ у экстренных больных было установлено наличие связи между уровнем АД и показателями ТГТ, отражающих скорость и интенсивность генерации тромбина, а также степень влияния системы активированного протеина С на его образование. Так, наличие систолической АГ в покое до нагрузки имело положительную корреляционную связь с Peak ($r = 0,83$; $p = 0,006$) и Peak+rh-TM ($r = 0,83$; $p = 0,006$), V ($r = 0,83$; $p = 0,006$) и V+rh-TM ($r = 0,83$; $p = 0,006$), ETP+rh-TM ($r = 0,83$; $p = 0,006$), а также отрицательную корреляционную связь с ttPeak ($r = -0,88$; $p = 0,001$), ETP % ($r = -0,83$; $p = 0,006$), Peak % ($r = -0,83$; $p = 0,006$) и ttPeak % ($r = -0,83$; $p = 0,006$). Уровень систолического АД после физической нагрузки имел прямую корреляционную связь с Peak ($r = 0,89$; $p = 0,001$) и V ($r = 0,89$; $p = 0,001$), а также отрицательную корреляционную связь с LT % ($r = -0,84$; $p = 0,005$) и ttPeak % ($r = -0,94$; $p = 0,0002$). Значения диастолического АД имели отрицательную корреляционную связь с ttPeak ($r = -0,90$; $p = 0,0009$) в постановке без ТМ и только до физической нагрузки.

У плановых пациентов статистически значимых корреляционных связей между показателями ТГТ и стресс-ЭхоКГ спустя год выявлено не было.

Обсуждение результатов

Среди причин, приводящих к изменению регионарной сократимости миокарда после реваскуляризации, следует рассматривать, прежде всего, факторы, способствующие анатомическому сужению просвета артерии (атеротромбоз, рестеноз и тромбоз стента) и изменению тонуса сосудистой стенки, обусловленного влиянием на эндотелиоциты и ГМК, а также факторы, оказывающие прямое воздействие на кардиомиоциты. Подобной многофункциональностью, судя по многочисленным данным, активно обсуждаемым в медицинском сообществе в последние годы, обладает тромбин [8].

Так, например, установлено, что тромбин оказывает противоположные эффекты на сосудистый тонус. Воздействуя на протеаз-активируемые рецепторы 1 типа (PAR-1) эндотелиоцитов, он вызывает эндотелийзависимую вазодилатацию артерий, обусловленную продукцией оксида азота (NO^*) и простаглицлина (PGI_2), и высвобождение t-PA, а также эндотелий-независимую веноконстрикцию, связанную с действием эндотелина-1 и тромбоксана A_2 , и образование PAI-1 [2, 9]. Известно также, что прямое воздействие тромбина на ГМК-клетки приводит только к вазоконстрикции [10], а на кардиомиоциты – к снижению их сократительной способности [4].

В нашем исследовании интенсивность образования тромбина оценивалась с помощью ТГТ в бедной

тромбоцитами плазме, а для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM). Значительное снижение интенсивности образования тромбина было выявлено у больных ИБС лишь перед ЧКВ и преимущественно у тех, кто был прооперирован в экстренном порядке. Это связано с назначением в эти сроки как антикоагулянтов, так и нагрузочных доз антиагрегантов, которые, как известно, тоже способны проявлять антикоагулянтные свойства [11].

Основные изменения показателей ТГТ в динамике касались укорочения временных параметров и увеличения количественных показателей теста, что свидетельствовало об увеличении интенсивности образования тромбина. Планомерное сокращение процента снижения показателей при добавлении ТМ (LT %, ETP %, Peak % и ttPeak %) демонстрировало уменьшение степени активности системы протеина С в течение всего периода наблюдения.

В результате корреляционного анализа были получены данные, свидетельствующие о наличии связи между показателями ТГТ и параметрами стресс-ЭхоКГ. Было установлено, что связь эта в большей степени была выражена у больных после ЧКВ, выполненного в экстренном порядке, причем на всем протяжении наблюдения, в течение 12 месяцев. Наиболее значимой оказалась связь параметров, характеризующих сократительную способность миокарда (фракцию выброса левого желудочка и нарушение регионарной сократимости) и показателей ТГТ, отражающих интенсивность (ETP и Peak) и скорость образования тромбина (V).

Так, например, наличие обратной корреляционной связи между ФВ и скоростью образования тромбина (V) в постановке без ТМ и в его присутствии подтверждается результатами экспериментального исследования, установившего связь между проявлением диаметрально противоположных эффектов тромбина и скоростью его образования [12].

Наличие обратной корреляционной связи между ФВ и НРС и процентом снижения V, ETP и Peak, а также более статистически значимая связь сократительной способности миокарда с показателями ТГТ в постановке в ТМ косвенно свидетельствует о значимости системы протеина С в нарушении регионарной сократимости миокарда и, возможно, в развитии осложнений после ЧКВ.

Высокая интенсивность генерации тромбина, характеризующаяся увеличением количества и скорости его образования, по нашим данным, сопряжена также с наличием преимущественно систолической артериальной гипертензии, как в покое, так и после физической нагрузки. Однако наличие положительной корреляционной связи между количественными показателями ТГТ и высокой скоростью образования тромбина также позволяет говорить о взаимном влиянии тромбина, проявляющего вазомоторные эффекты, и артериальной гипертензии, сопровождающейся усилением его образования [13].

Таким образом, в результате проведенного исследования было получено подтверждение о на-

Показатели стресс-эхокардиографии у экстренных и плановых больных ИБС до и после ЧКВ в динамике

Показатель	До ЧКВ		Через 6 месяцев после ЧКВ		Через 6 месяцев после ЧКВ	
	экстренные	плановые	экстренные	плановые	экстренные	плановые
ФВ в покое, %	52,29±7,7	56,2±6,25	51,2±4,76 *	56,91±4,86	55,5±5,61	58±5,56
ИНРС в покое	1,38±0,29	1,25±0,32	1,44±0,25	1,26±0,26	1,33±0,27	1,21±0,24
АДс в покое, мм рт. ст.	122,5±21,62	129,66±15,14	125±23,98	129,06±14,11	123,33±20,66	130,22±16,73
АДд в покое, мм рт. ст.	75,83±6,65	81,1±7,83	78±13,04	79,72±7,56	75±8,37	80±6,32
ЧСС в покое, уд./мин	67,5±9,33	70,1±10,85	72,8±15,45	70,1±9,37	67,17±6,68	72,13±12,18
ФВ после нагрузки, %	—	51,4±9,43 ** #	62,2±9,2	67,3±8,4	66,5±5,61	68,8±10,07
ИНРС после нагрузки	—	1,83±0,41 ** #	1,49±0,3	1,29±0,29	1,33±0,27	1,25±0,3
АДс после нагрузки, мм рт. ст.	—	161,68±16,94	153±21,1	164,25±25,22	150,83±23,33	162,61±17,69
АДд в покое, мм рт. ст.	—	89,5±7,3 ##	5,68±1,05	5,63±0,9	5,8±1,04	5,61±0,86
ЧСС после нагрузки, уд./мин	—	119,44±15,76 ***	129,4±12,99	128,4±13,39 ##	136,17±12,78	133,48±11,93
Макс. ЧСС, %	—	73,6±9,77 #	79,4±5,77	79,19±7,23	84±5,29	82,59±6,39
Субмаксимальная ЧСС	—	1,25±0,44 *, ***	1,4±0,55	1,42±0,5	1,83±0,41	1,63±0,49
ТФН, METs	—	8,35±13,08	7,7±2,24	8,4±2,28	10,97±2,78	11,69±13,68
Время нагрузки, с	—	281,94±118,42 **, #	355,4±123,94 ##	404,08±141,19	518,5±126,64	459,78±141,15

Примечание: * – p=0,0009 по сравнению с плановыми больными в этот период; ** – p=0,00001 по сравнению со значениями через 6 месяцев; *** – p<0,001 со значениями через 6 месяцев; **** – p<0,05 по сравнению со значениями через 6 месяцев; # – p=0,00001 по сравнению со значениями через 12 месяцев; ## – p=0,0001 по сравнению со значениями через 12 месяцев; ### – p<0,05 по сравнению с результатами через 12 месяцев.

личии связи между интенсивностью образования тромбина и степенью активации системы протеина C, оцененное с помощью ТГТ, и сократительной способностью миокарда, характеризующейся параметрами стресс-ЭхоКГ. Более чувствительными к изменениям интенсивности образования тромбина оказались фракция выброса левого желудочка, индекс нарушения регионарной сократимости миокарда и артериальная гипертензия, в том числе и гипертензивная реакция на физическую нагрузку. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования с целью введения в клиническую практику дополнительных прогностических тестов верификации осложнений после ЧКВ.

Литература

1. Kamphuisen P. W. Thrombogenicity in patients with percutaneous coronary artery intervention and dual anti-platelet treatment // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. № 14. P. 1699–1700.
2. Gudmundsdottir I. J., Lang N. N., Boon N. A. et al. Role of the Endothelium in the Vascular Effects of the Thrombin Receptor (Protease-Activated Receptor Type 1) in Humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. № 51 (18). P. 1749–1756. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.047.
3. Godin D., Rioux F., Marceau F., Drapeau G. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta // *Br. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 115. № 6. P. 903–908.
4. Hird R. B., Crawford F. A. Jr., Mukherjee R., Spinale F. G. Direct effects of thrombin on myocyte contractile function // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. № 9 (2). P. 288–293.
5. DeBord L. Manual for stress echocardiography. Burlingame, CA, LWDC&E, 1993. 206 p.
6. Hemker H. C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. № 33. P. 4–15.
7. Dargaud Y., Trzeciak M. C., Bordet J. C. et al. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype // *Thromb. Haemost.* 2006. № 96 (5). P. 562–567.
8. Siller-Matula J. M., Schwameis M., Blann A. et al. Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects // *Thromb Haemost.* 2011. № 106 (6). P. 1020–1033.
9. Yang Z., Arnet U., Bauer E. et al. Thrombin-induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction. Role of prostacyclin, nitric oxide, and thromboxane A2 // *Circulation.* 1994. Vol. 89. № 5. P. 2266–2272.
10. Godin D., Rioux F., Marceau F., Drapeau G. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta // *Br. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 115. № 6. P. 903–908.
11. Березовская Г. А., Петрищев Н. Н., Папаян Л. П. и др. Интенсивность образования тромбина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования // *Атеротромбоз.* 2015. № 2. С. 19–27.
12. Berezovskaya G. A., Petrishchev N. N., Papayan L. P. et al. Intensity of thrombin formation in patients with ischemic heart disease after coronary stenting // *Atherothrombosis.* 2015. № 2. P. 19–27.
13. Siller-Matula J. M., Bayer G., Bergmeister H. et al. An experimental model to study isolated effects of thrombin in vivo // *Thromb Res.* 2010. Vol. 126. № 5. P. 454–461.
14. Lattovó V., Procházka M., Procházková J. et al. Preeclampsia and thrombin generation test // *Ceska Gynekol.* 2013. № 78 (5). P. 466–472.

UDK 612.115.12

Berezovskaya G. A.^{1, 2}, Klokova E. S.²

Intensity of thrombin formation and myocardial contractility in patients with ischemic heart disease after coronary stenting

¹Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy street 6/8

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akkuratova street 2
e-mail: berezovgel@mail.ru

Abstract

Objective. To study the relationship between the intensity of thrombin formation, estimated by thrombin generation test (TGT) in platelet poor plasma, and myocardial contractility in patients with coronary artery disease (CAD) before and after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods. The study included 75 patients with coronary artery disease aged between 40 to 75 years, who underwent primary PCI (10 patients) or elective (65 patients) procedure, as well as 35 individuals matched for age and sex with no clinical signs of CAD. We investigated the venous blood obtained before and after 6 and 12 months following PCI. In the same period, stress echocardiography was performed. The intensity of thrombin formation was assessed using a TGT, formed in platelet poor plasma and the modified reaction mixture by adding human recombinant thrombomodulin (rh-TM) to assess the degree of activation of the protein C system.

Results. The association between stress echocardiography parameters characterizing myocardial contractile capacity (ejection fraction (EF) of the left ventricle and a wall motion abnormalities (WMAs)) and TGT parameters, reflecting the intensity (ETP and the Peak) of the thrombin formation rate (V), was identified to be more expressed in patients undergoing primary PCI. The presence of the reverse correlation between EF and WMAs and the percentage reduction of V, ETP and Peak after the addition of rh-TM, as well as a significant association of the EF and WMAs with TGT

indicators staged with rh-TM demonstrates the role of protein C system in the changes of myocardial contractility. The intensity of thrombin generation was also associated with hypertension.

Conclusion. It was determined that TGT parameters were strongly associated with stress echocardiography parameters. The changes in thrombin generation rate were most closely associated with left ventricular ejection fraction, index of wall motion abnormalities and arterial hypertension, including hypertensive reaction to physical activity.

Keywords: thrombin generation test, stress echocardiography, thrombomodulin, protein C system, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention

References

1. KamphuisenPW. Thrombogenicity in patients with percutaneous coronary artery intervention and dual antiplatelet treatment. *Eur Heart J*. 2008. Vol. 29. № 14. P.1699-1700.
2. Gudmundsdóttir IJ, Lang NN, Boon NA, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA. et al. Role of the Endothelium in the Vascular Effects of the Thrombin Receptor (Protease-Activated Receptor Type 1) in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1749-56. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.047.
3. Godin D., Rioux F., Marceau F., Drapeau G. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta. *Br J Pharmacol*. 1995. Vol. 115. № 6. P. 903-908.
4. Hird RB, Crawford FA Jr, Mukherjee R, Spinale FG. Direct effects of thrombin on myocyte contractile function. *Ann Thorac Surg*. 1995 Feb;59(2):288-93.
5. DeBord L. Manual for stress echocardiography/L. DeBord. - Burlingame, CA, LWDC&E, 1993. - 206 p.
6. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:4-15.
7. Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC, Ninet J, Negrier C. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype. *Thromb Haemost*. 2006; 96(5):562-567.
8. Siller-Matula JM., Schwameis M., Blann A., Manhalter C., Jilma B. Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects. *Thromb Haemost*. 2011 Dec;106(6):1020-1033.
9. Yang Z., Arnet U., Bauer E. et al. Thrombin-induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction. Role of prostacyclin, nitric oxide, and thromboxane A2. *Circulation*. 1994. Vol. 89. № 5. P. 2266-2272.
10. Godin D., Rioux F., Marceau F., Drapeau G. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta. *Br J Pharmacol*. 1995. Vol. 115. № 6. P. 903-908.
11. Berezovskaya G. A., Petrishchev N.N., Papajan L.P. et al. Intensity of thrombin formation in patients with ischemic heart disease after coronary stenting. *Atherothrombosis*, 2015. № 2. - C.19-27 (Russia).
12. Siller-Matula JM., Bayer G., Bergmeister H. et al. An experimental model to study isolated effects of thrombin in vivo. *Thromb Res*. 2010. Vol. 126. №5. P. 454-461.
13. Lattová V, Procházka M, Procházková J, Ulehlová J, Slavík L, Lubušký M, Brychtová P. Preeclampsia and thrombin generation test. *Ceska Gynecol*. 2013 Nov;78(5):466-72. (Czech).