

В.Ф.Киричук, Н.А.Железнякова, Т.Ю.Калюта, Ю.Г.Шварц

## ИЗМЕНЕНИЯ ВЯЗКОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА ИЛИ КОМПЕНСАЦИИ?

*Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия*

*С целью сравнительной оценки реологических свойств крови у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, осложненной персистирующей или хронической фибрилляцией предсердий, вязкость крови определена у 90 больных, 63 пациентов групп сравнения и 20 здоровых добровольцев.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острые коронарные синдромы, фибрилляция предсердий, вязкость крови, фибриноген, аспирин

*To compare blood rheological properties in patients with chronic coronary artery disease combined with persistent and permanent atrial fibrillation, the blood viscosity was assessed in 90 patients, 63 patients of comparison group, and 20 healthy volunteers.*

**Key words:** coronary artery disease, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, blood viscosity, fibrinogen, aspirin

Нарушения текучести крови в развитии тромбозов и эмболий проявляются достаточно многообразно. У больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в силу очевидных причин в предсердиях наблюдается стаз крови [13, 19], снижается ее текучесть, что проявляется даже при ультразвуковом исследовании [21], и является предвестником тромбообразования [7, 17]. Однако такой феномен наблюдается отнюдь не у всех больных и не во всех случаях заканчивается тромбозом предсердий и эмболиями. Достаточно подробно изучено, почему происходят эмболические осложнения при ФП, при этом мало понятно, почему они не происходят у многих больных на протяжении длительного времени [16]. Какую роль при этом играют системные реологические изменения, остается практически не исследованным [1, 18]. В целом, при ФП, где эмболические осложнения являются одной из причин смерти и инвалидизации [14, 19], реологические нарушения изучены мало и данные по этому вопросу весьма противоречивы. В связи с этим целью настоящего исследования стала сравнительная оценка реологических свойств крови у пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС) с персистирующей и хронической фибрилляцией предсердий.

### МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

В исследование включались больные ИБС, которая подтверждалась наличием перенесенного Q-инфаркта миокарда, или, если инфаркта в анамнезе не было, типичной клиникой ИБС, в совокупности с хотя бы одним из следующих признаков: положительным результатом стресс-тестов, эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при мониторинговании ЭКГ, нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии.

Критериями исключения были: явные другие (не ФП) нарушения ритма, перенесенный инсульт, перенесенные эмболии, острый инфаркт миокарда или инсульт в течение последних 2-х месяцев, III стадия сердечной недостаточности, некоронарогенные формы поражения миокарда, пороки сердца, злокачественные новообразования, явные признаки обострения хронического забо-

левания или развитие острого, связанного с воспалением; геморрагические состояния в анамнезе, противопоказания к приему аспирина, использование не прямых антикоагулянтов, систематический длительный прием амиодарона, сердечных гликозидов, бета-адреноблокаторов и мочегонных.

В основную группу вошло 90 больных с сочетанием ИБС с неклапанной персистирующей (n=45) и хронической (n=45) формами ФП (классификация ACC/AHA/ESC [6]) поступивших в клинику по поводу проявлений ФП. Все больные в силу парамедицинских причин не получали не прямые антикоагулянты. Возраст пациентов колебался от 34 до 75 лет. Средний возраст 62±1,4 года. Мужчин было - 46, женщин - 44. Перенесенный инфаркт миокарда отмечался у 34 больных, артериальная гипертензия - у 72. Группы с постоянной и персистирующей ФП были сопоставимы по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам. Сердечная недостаточность у 2% была I функционального класса, у 21% пациентов - II, у 73% - III и у 4% - IV.

Группы сравнения составили, во-первых, 19 больных ИБС в возрасте от 45 до 67 лет, из них 13 мужчин, поступивших в клинику по поводу нестабильной стенокардии. Инфаркт миокарда перенесли 10 человек, артериальная гипертензия фиксировалась у 14 пациентов. Больные с нестабильной стенокардией обследованы как пациенты с очевидно повышенной вязкостью крови [3, 12]. Кроме того, обследованы 44 пациента, из них 20 женщин, с хроническими формами ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия напряжения) без явных нарушений сердечного ритма в возрасте от 46 до 78 лет. По основным клиническим характеристикам, в частности, по выраженности сердечной недостаточности и частоте приема аспирина, группы основные и сравнения существенных отличий не имели. Критерии исключения были те же.

Все обследованные больные получали аспирин в дозе 100-125 мг в сутки, причем 74% всех обследованных принимали его длительно. В качестве группы контроля использовалась кровь 20 относительно здоровых доноров-добровольцев в возрасте от 19 до 25 лет.

У больных с ФП лабораторное обследование проводилось при поступлении и через 7-12 дней, то есть более, чем через 5 дней после отмены гепарина, который назначался при поступлении, и не менее, чем через 5-7 дней после стабилизации ритма (как правило, сочетанием сердечных гликозидов и бета-адреноблокаторов) у пациентов с хронической формой ФП; при персистирующей ФП - через 5-7 дней после успешной кардиоверсии, чаще фармакологической.

В группах сравнения обследование выполнялось однократно на 7-10 сутки поступления в стационар. Забор крови выполнялся в утренние часы, натощак, в состоянии покоя. Определение реологических показателей крови проводилось по стандартной методике. Вязкость в образцах цельной крови измерялась на вязкозиметре «АКР-2» (Россия) при скоростях сдвига 300, 200, 150, 100, 50, 20 оборотов в секунду (об/с) [5]. В качестве стабилизатора использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Общее время измерения не превышало 10 минут.

Кроме того, определялся индекс агрегации эритроцитов путем деления величины вязкости крови при скорости сдвига 20 об/с на величину вязкости крови при скорости сдвига 100 об/с. Индекс деформируемости эритроцитов, свидетельствующий о способности эритроцитов к деформации в потоке, определялся путем определения частного от деления значений вязкости крови при скоростях сдвига 100 об/с и 200 об/с. Содержание фибриногена в плазме, как одного из важнейших компонентов, определяющих вязкость крови, проводили однократно по методике Р.А.Рутберг [2].

Трансторакальное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате ACUSON 120 XP/10 по стандартной методике. Сопоставление выделенных групп по количественным характеристикам проводилось с использованием однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы больных по основным клиническим характеристикам соответствовали контингенту сходных по ха-

рактеру работ [3], в этой связи изучаемые выборки можно назвать вполне репрезентативными. Наиболее высокая вязкость крови, как при высоких, так и при низких скоростях сдвига оказались у пациентов с нестабильной стенокардией (табл. 1). У пациентов с нестабильной стенокардией был достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличен индекс агрегации эритроцитов ( $1,50 \pm 0,11$  у.е.) по сравнению с другими группами больных и здоровыми лицами, у которых этот показатель в среднем составлял 1,20-1,23 у.е. По средним величинам индекса агрегации эритроцитов, индекса деформируемости эритроцитов достоверных различий среди групп пациентов с персистирующей и хронической ФП, с хронической ИБС и здоровых лиц не получено.

Что касается уровня фибриногена, то его величина была достоверно самой высокой у больных с нестабильной стенокардией ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами, больными ИБС с ФП и пациентами с ИБС и нормальным синусовым ритмом. У больных с ИБС и стойкой ФП показатели фибриногена выше, чем у пациентов хронической ИБС и нормальным синусовым ритмом ( $p < 0,05$ ). Здоровые лица имели самый низкий уровень фибриногена по сравнению с другими обследованными группами ( $p < 0,05$ ). По содержанию фибриногена пациенты с постоянной и персистирующей ФП не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ).

Различия вязкости крови в значительной мере были обусловлены изменениями уровня фибриногена в крови (табл. 2). При этом, мы считаем важным обсуждать именно вязкость крови как интегральный показатель, тогда как уровень фибриногена можно трактовать весьма двусмысленно [3, 11, 17]. Так, у больных с ИБС и стойкой ФП была достоверно увеличена вязкость крови при всех скоростях сдвига по сравнению с пациентами с ИБС и нормальным синусовым ритмом ( $p = 0,002$ ). Последнее ассоциировалось с относительно повышенным уровнем фибриногена в плазме крови у больных ИБС со стойкой ФП, по сравнению с больными ИБС с синусовым ритмом. В определенной мере это могло зависеть также от более выраженных провоспалительных сдвигов характерных для пациентов с сочетанием ИБС и ФП [6].

Представляется весьма важным и относительно неожиданным, с учетом опубликованных ранее работ

Таблица 1.

Значения вязкости крови (в условных единицах) в группах обследованных ( $M \pm m$ )

Скорость сдвига, об/с	Группы обследованных						
	ХИБС с СР (n=20)	Здоровые (n=20)	Нестабильная стенокардия (n=19)	ХИБС с ПФП (n=45)		ХИБС с ХФП (n=56)	
				При поступлении	После кардиоверсии	При поступлении	После нормализации ЧСС
1	2	3	4	5	6	7	
300	3,07±0,07	3,33±0,08	4,96±0,27	3,19±0,12	2,88±0,11	3,26±0,07	3,11±0,09
200	3,07±0,07	3,33±0,08	4,98±0,27	3,19±0,12	2,90±0,11	3,26±0,07	3,11±0,09
150	3,08±0,08	3,35±0,08	5,25±0,27	3,21±0,12	2,91±0,11	3,28±0,08	3,12±0,09
100	3,21±0,09	3,54±0,09	5,69±0,27	3,34±0,13	3,04±0,11	3,43±0,08	3,27±0,09
50	3,45±0,10	3,85±0,10	6,96±0,28	3,63±0,15	3,27±0,11	3,72±0,08	3,55±0,10
20	3,91±0,13	4,37±0,14	8,46±0,32	4,09±0,20	3,61±0,13	4,25±0,11	3,98±0,13

здесь и далее, ХИБС - хроническая ишемическая болезнь сердца, СР - синусовый ритм, ПФП и ХФП - персистирующая и хроническая фибрилляция предсердий; достоверные различия ( $p < 0,05$ ) получены между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 6, 2 и 3, 2 и 5, 2 и 7, 4 и 5, 5 и 7 при всех скоростях сдвига

Таблица 2.

**Уровень фибриногена крови в группах обследованных ( $M \pm m$ )**

Группы больных	Фибриноген, г/л
ХИБС с ХФП	4,20±0,41
ХИБС с ПФП	3,81±0,54
ХИБС с СР	3,49±0,26*
Нестабильная стенокардия	5,31±0,44**
Здоровые	2,78±0,24***

где, \*- достоверность отличий ( $p < 0,05$ ) уровня фибриногена от больных с ХИБС с ХФП, \*\* - от показателей остальных групп, \*\*\* - от больных ХИБС с ХФП или ПФП.

[16, 18], что по показателям вязкости крови при поступлении больные ИБС с ФП существенно не отличались от здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Более того, у последних, вязкость крови была даже достоверно большей, чем у пациентов с ИБС с синусовым ритмом. Эти результаты подчеркивают, что различные составляющие системы гемостаза изменяются отнюдь не синхронно и не однонаправлено с нарастанием общей тяжести состояния и реального риска тромбообразования [1, 7]. Уже давно высказывались мнения о том, что ряд показателей может отражать адаптивные сдвиги в системе гемостаза [20]. Не исключено, что таковым может быть вязкость крови.

Можно говорить об адаптивном уменьшении вязкости крови у больных с ИБС в ответ на развитие коронарного атеросклероза. У пациентов с ИБС с персистирующей и хронической ФП тяжесть заболевания нарастает [1, 9] и способность системы к адаптации, очевидно, находится на грани «истощения». В то время как у пациентов с ИБС и нестабильной стенокардией, с максимально неблагоприятным прогнозом, отмечается «срыв адаптации» и крайне высокая вязкость крови, которая уже сама является одним из факторов патогенеза острого коронарного синдрома [1, 12]. Это лишь один из возможных вариантов объяснения, и он не исключает важности подробного изучения частных механизмов, влияющих на текучесть крови. Изменения учитываемых показателей при повторном обследовании в определенной мере подтвердили значение вязкости крови с точки зрения адаптивных процессов при ФП.

У больных с хронической ФП достоверных различий в показателях вязкости крови, полученных при поступлении в стационар и после стабилизации частоты сердечных сокращений, не получено, то есть, несмотря на нормализацию частоты сердечных сокращений (снижение на 15%), сохраняющаяся аномальность кровотока в предсердиях и аритмичность сокращений желудочков у пациентов с постоянной ФП, очевидно, препятствовали значимому снижению тромбогенного потенциала у этой категории больных [7, 8, 9].

Различия в показателях вязкости крови, определенных до и после кардиоверсии у больных с персистирующей ФП, подтверждает, в некоторой степени, гипотезу о том, что асинхронное сокращение желудочков, приводя-

щее к специфическому изменению гемодинамики, играет важную роль в развитии тромбоэмболических осложнений и, в частности, приводит к повышению вязкости крови у пациентов с ФП [7]. После восстановления нормального синусового ритма вязкость крови у этой группы пациентов существенно снизилась, и параллельно с этим на 52% уменьшился показатель дисперсии кардиоинтервалов ( $p < 0,05$ ). В ряде исследований уже было показано, что тромбогенный потенциал крови снижается после восстановления синусового ритма у больных с ФП [7]. Однако в отношении текучести крови таких данных ранее не было. Более того, необходимо подчеркнуть, что после восстановления синусового ритма вязкость крови у группы пациентов с персистирующей ФП становятся достоверно самой низкой среди всех обследованных больных.

Однозначное объяснение выявленному феномену найти трудно. Очевидно, что в момент восстановления синусового ритма у больных с персистирующей ФП резко повышается риск тромбоэмболических осложнений [15]. Вероятно, в этот момент могли запускаться механизмы, направленные на предотвращение тромбозов и эмболий, то есть и в данном случае нам казалось возможным оценивать изменения текучести крови как адапционные, т.к. у наших пациентов тромбоэмболии не произошло, как и у большинства подобных больных в таких ситуациях.

Представляется, что вязкость крови - достаточно адекватный показатель для решения поставленных в нашей работе задач, так как служит интегральным показателем, отражающим результат взаимодействия многих факторов [9, 15]. Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что изменения вязкости крови при ФП не столько служит индикатором реологических расстройств у данной категории пациентов, сколько отражают приспособительные изменения в системе микроциркуляции. Полученные результаты, вероятно, нельзя безоговорочно переносить на всю совокупность больных с ФП в силу специфических условий обследования и лечения, однако использовать для некоторых принципиальных предположений, очевидно, можно.

## ВЫВОДЫ

1. Среди больных с хронической ишемической болезнью сердца в группе пациентов с хронической фибрилляцией предсердий отмечается относительно высокая вязкость крови в значительной мере за счет увеличения содержания в ней фибриногена.
2. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий при достижения нормосистолии вязкость крови достоверно не изменяется, а после восстановления синусового ритма значительно снижается и достигает уровня более низкого, чем у больных с синусовым ритмом и здоровых лиц.
3. Изменения текучести крови у пациентов с ишемической болезнью сердца могут носить адаптивный характер по отношению к нарастанию тяжести заболевания и риска тромбообразования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С.В., Кубатиев А.А. Система регуляции агрегантного состояния крови в норме и патологии. Барнаул. -1982.-462 с.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и др. Физиоло-

- гия системы гемостаза // М., 1995. - 243 с.
3. Воскобой И.В., Киричук В.Ф., Юданова Л.С. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с различными формами нестабильной стенокардией // Российские медицинские вести. - 2000. - № 1. - С. 32-35.
  4. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. - М.: Медицина, 1982. - 272 с.
  5. Парфенов А.С., Пешков А.В., Добровольский Н.А. Анализатор крови реологический АКР-2. Определение реологических свойств крови. (Метод. рекомендации). // НИИ Физико-химической медицины. Москва. - 1994. - С.15.
  6. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией // Журнал сердечная недостаточность. - 2004. - №1. - С. 22-25.
  7. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Task Force Report. // European Heart Journal. - 2001. - Vol. 22 - P. 1852-1923.
  8. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. The left atrial appendage: structure, function and role in thromboembolism // Heart. - 1999. - Vol. 82. - P. 547-555.
  9. Asakura H., Hofumi S., Jokij H. et al. Prothrombin fragment F1+2 and thrombin-antithrombin III complex are useful marker of the hypercoagulable state in atrial fibrillation // Blood Coag. Fibrin. - 1992. - Vol. 3. - P. 469-473.
  10. Becker R.C. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease // Cleve. Clin. J. Med. - 1993. - Vol. 60. - №5. - P.353-358.
  11. Ernst E., Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol. 118. - P. 956-963.
  12. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease // Thromb. res. - 1993. - Vol. 70. - P. 1-38.
  13. Horstkotte D., Hering D., Faber L., Piper C. Cardiac morphology and physiology predisposing to thrombus formation // Europ. Heart J. - 2001. - Vol. 3 (Suppl. Q). - P. 8-11.
  14. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B. et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // Amer. J. Med. - 1995. - Vol. 98. - №5. - P.476-484.
  15. Lip GYN, Rumley A, Dunn FG et al. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer levels in patients with AF: effects of cardioversion to sinus rhythm // J Cardiol. - 1995. - Vol. 51 - P.245-298.
  16. Lip GYN The prothrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions, and clear answers needed // American Heart Journal - 2000. - Vol. 140. - P.348-350.
  17. Manning W.J., Silverman D.I., Waksmonski C.A. et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. - 1995. - Vol. 155. - P. 2193-2198.
  18. Mitusch R., Siemens H.J., Garbe M. et al. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy // Thromb. Haemost. - 1996. - Vol. 75. - P. 219-223.
  19. Petersen P., Godtfredsen J. Risk factors for stroke in chronic atrial fibrillation // Europ. Heart J. - 1988. - Vol. 9. - №3. - P.291-294.
  20. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation // Amer. Heart J. - 1998. - Vol. 136. - P. 956-960.
  21. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with atrial fibrillation. // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 128. - P.639-686.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ВЯЗКОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА ИЛИ КОМПЕНСАЦИИ?

*В.Ф.Киричук, Н.А. Железнякова, Т.Ю.Калюта, Ю.Г.Шварц*

С целью сравнительной оценки реологических свойств крови у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) обследовано 90 больных с персистирующей (n=45) и перманентной (n=45) формой ФП. В группы сравнения вошли пациенты с синусовым ритмом: 19 с нестабильной стенокардией, 44 с хроническими формами ИБС и 20 здоровых лиц. Выявлено, что среди пациентов с хронической ИБС для больных с ФП характерно достоверное повышение вязкости крови, в значительной мере за счет увеличения содержания фибриногена крови. У больных со стойкой ФП при достижении нормосистолии вязкость крови достоверно не изменялась, а при персистирующей форме после восстановления синусового ритма - значительно снижалась и достигала уровня более низкого, чем у больных без нарушений ритма и здоровых лиц. Вероятно, изменения текучести крови у пациентов с ИБС и ФП могут носить как патогенный, так и адаптивный характер.

#### ALTERATIONS OF BLOOD VISCOSITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION: ARE THEY PATHOGENETIC OR COMPENSATORY MECHANISMS?

*V.F. Kirichuk, N.A. Zheleznyakova, T.Yu. Kalyuta, Yu.G. Shvarts*

To compare blood rheological properties in patients with coronary artery disease combined with atrial fibrillation, 90 patients with persistent (n=45) and permanent (n=45) atrial fibrillation were examined. The comparison group included patients with sinus rhythm: 19 ones with unstable angina, 44 patients with chronic coronary artery disease, and 20 healthy persons. A significantly increased blood viscosity was found to be characteristic of patients with chronic coronary artery disease accompanied by atrial fibrillation, to a great extent due to an increased blood fibrinogen level. In the patients with permanent atrial fibrillation, the blood viscosity in the course of the normal heart rate was not significantly changed and, in persistent atrial fibrillation after the sinus node recovery, the blood viscosity significantly decreased lower than in patients without arrhythmias and healthy persons. The alterations of blood fluidity in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation are probably of both pathogenic and adaptive origins.