

## КОАГУЛОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.132.2-089.86-07:616.151.5-074

Лисютенко Н.С.<sup>1</sup>, Морова Н.А.<sup>1</sup>, Цеханович В.Н.<sup>1,2</sup>

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 644000, Омск, Россия;

<sup>2</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», 644111, Омск, Россия

*У пациентов, перенёвших операцию коронарного шунтирования, высока вероятность тромбоза шунтов. Поэтому чрезвычайно актуальной задачей становится изучение факторов, способствующих наряду с оперативным вмешательством развитию гиперкоагуляционного состояния. Обследовано 85 пациентов, перенёвших операцию коронарного шунтирования, из них 40 – с сахарным диабетом 2-го типа. На 14-й день после операции у всех пациентов провели исследование содержания в крови фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димеров, фактора Виллебранда, индуцированной агрегации тромбоцитов. Между пациентами с сахарным диабетом и пациентами без диабета не выявлено значимых различий по содержанию в крови фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димеров, индуцированной агрегации тромбоцитов. Выявлена связь между отдельными изучаемыми показателями системы гемостаза и возрастом, ростом, весом, окружностью талии пациентов, давностью перенесённого инфаркта миокарда. Установлено, что показатели индуцированной агрегации тромбоцитов коррелируют с показателями липидного обмена и степенью стеноза коронарных артерий. Согласно полученным данным, развитие состояния гиперкоагуляции после операции коронарного шунтирования зависит от массы тела, окружности талии, возраста, давности перенесённого инфаркта миокарда, показателей липидного обмена и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий.*

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование; сахарный диабет; фибриноген; D-димеры; фактор Виллебранда; холестерин.

**Для цитирования:** Лисютенко Н.С., Морова Н.А., Цеханович В.Н. Лабораторные признаки активации системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (8): 500-505. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-500-505>

Lisyutenko N.S.<sup>1</sup>, Morova N.A.<sup>1</sup>, Tsekhanovich V.N.<sup>1,2</sup>

#### LABORATORY SIGNS OF ACTIVATION OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE, WHO HAD CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health. 644000, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Budgetary Health Care Institution of Omsk region "Regional Clinical Hospital". 644111, Omsk, Russia

*The hypercoagulable state is a risk factor for shunt thrombosis in patients who had coronary artery bypass surgery. That is why the study of factors and operative intervention which can lead to hypercoagulable states are extremely valuable and vital issues. 85 patients who had coronary artery bypass surgery were examined. 40 of them have 2 type diabetes mellitus. All patients underwent a study of the content of fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes, D-dimers, von Willebrand factor, induced platelet aggregation in the blood on the 14th day after the surgery. There were no significant differences in content of fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes, D-dimers, induced platelet aggregation in the blood between patients with diabetes mellitus and patient without diabetes mellitus. It was detected the connection between separate indicators of the hemostatic system studied and age, height, weight, waist circumference and how long ago myocardial infarction had occurred. It was detected that indicators of induced platelet aggregation correlate with indicators of lipid metabolism and degree of coronary artery stenosis. According to the information received, progression of hypercoagulable state after coronary artery bypass surgery is depends on weight, waist circumference, age, how long ago myocardial infarction had occurred, indicators of lipid metabolism and degree of atherosclerotic cardiovascular disease of coronary arteries.*

**Key words:** coronary artery bypass surgery; diabetes mellitus; fibrinogen; D-dimers; von Willebrand factor; cholesterol.

**For citation:** Lisyutenko N.S., Morova N.A., Tsekhanovich V.N. Laboratory signs of activation of the hemostasis system in patients with coronary heart disease, who had coronary artery bypass surgery. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (8): 500-505 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-500-505>

**For correspondence:** Lisyutenko N.S., postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology ; e-mail [n.labuzina@mail.ru](mailto:n.labuzina@mail.ru)

#### Information about authors:

Lisyutenko N.S. <http://orcid.org/0000-0003-4088-240X>

Morova N.A. <https://orcid.org/0000-0003-0003-692X>  
Tsekhanovich V.N. <https://orcid.org/0000-0001-8300-1348>

**Conflict of interests.** *The authors declare the absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 20.03.2018  
Accepted 24.04.2018

Проблема тромбоза различных локализаций в настоящее время чрезвычайно актуальна. Морфологическим субстратом большинства сердечно-сосудистых катастроф является атеротромбоз. Не вызывает сомнений тот факт, что развитию тромбоза предшествуют некоторые изменения системы гемостаза.

Гиперкоагуляция, способная привести к тромбозу, – универсальная реакция организма на чрезмерные воздействия различной природы [1, 2]. Безусловно, к таким дистрессорам относится оперативное вмешательство [3]. При проведении операции коронарного шунтирования (КШ) происходит повреждение сосудистой стенки во время забора кондуитов и имплантации шунта. Пациент, страдающий ишемической болезнью сердца, заведомо имеет предрасположенность к атеротромбозу. В связи с хирургическим вмешательством на сердце и сосудах с использованием искусственного кровообращения у этих больных система гемостаза претерпевает серьёзные изменения. В сложившихся условиях чрезвычайно неблагоприятным событием, сводящим на нет эффект дорогостоящего вмешательства, становится тромбоз шунта. Вероятность тромбоза наиболее высока в первые дни и недели после операции [4]. Именно поэтому изучение факторов, способных привести к тромбозу шунта, является актуальной проблемой коронарной хирургии.

Лабораторные маркеры, свидетельствующие об активации системы гемостаза, можно разделить на следующие патогенетические группы:

- признаки активации коагуляционного гемостаза;
- признаки активации фибринолиза;
- признаки активации тромбоцитов;
- признаки повреждения эндотелия.

Параметры системы гемостаза претерпевают серьёзные изменения в связи с проведением КШ. Данные литературы свидетельствуют о том, что концентрации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и D-димеров после КШ увеличиваются вдвое по сравнению с дооперационными значениями [5–7]. Связаны ли эти изменения исключительно с хирургическим вмешательством или имеют значение и некоторые другие факторы – наличие сахарного диабета, курение, индекс массы тела, показатели липидного обмена?

По имеющимся данным, сахарный диабет 2-го типа и перенесённое КШ являются независимыми факторами, способствующими повышению агрегации тромбоцитов [8]. Повышенной агрегации тромбоцитов у лиц с диабетом способствует и высокий индекс массы тела [9]. Установлено, что уровни фибриногена и D-димеров у человека увеличиваются прямо пропорционально возрасту и имеют максимальные значения у пациентов старшей возрастной группы [10]. На показатели тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза оказывает существенное влияние уровень артериального давления – у пациентов с артериальной гипертензией значимо выше содержание в крови фибриногена и агрегационная способность тромбоцитов [11]. Исходя из вышесказан-

ного, можно сделать вывод, что у пациента, перенёвшего операцию коронарного шунтирования, может иметь место целый комплекс факторов, способствующих развитию состояния гиперкоагуляции.

Современная наука рассматривает атеросклероз как патологический процесс, отражающий не только нарушения липидного обмена, но и дисфункцию эндотелия, и патологию системы гемостаза. Доказано, что липиды крови оказывают влияние на гемостатические реакции. Построены математические модели этих функциональных связей [12, 13]. Поэтому большой интерес представляет практическая оценка зависимости между показателями липидного обмена, степенью атеросклеротического поражения сосудов и изменением показателей системы гемостаза у пациентов, перенёвших коронарное шунтирование.

Цель настоящего исследования – изучение факторов, способствующих активации системы гемостаза у пациентов, перенёвших операцию коронарного шунтирования.

**Материал и методы.** Исследование проведено на базе отделения кардиохирургии БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» в 2015–2016 гг. и является поперечным, одномоментным. Обследованы 85 мужчин, перенёвших операцию коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии высокого функционального класса. Возраст пациентов изменялся в пределах 43–76 лет (средний возраст –  $59,0 \pm 6,8$  года). Большая часть пациентов – 65 человек ( $76,0 \pm 4,6\%$ ) – ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), в том числе 14 ( $16,0 \pm 3,9\%$ ) – повторный инфаркт миокарда; 40 из 85 обследованных – больные сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Критерии включения: перенесённая операция коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии высокого функционального класса, мужской пол.

Критерии исключения: срок менее 12 нед после перенесённого ИМ, признаки нарушения функции печени и почек, тромбозы других локализаций в анамнезе.

Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. Низкомолекулярные гепарины отменяли на 4-й день после вмешательства. На 14-й день после операции КШ у всех пациентов проведён забор крови для исследования ряда показателей системы гемостаза: фибриногена, РФМК, D-димеров, фактора Виллебранда (vWF), индуцированной агрегации тромбоцитов.

Исследование уровня фибриногена проводили на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 реагентами фирмы «Siemens». Уровень D-димеров оценивали диагностическими наборами Nycocard фирмы «Nicomed» на рефлектометре Nycocard Reader II. Для определения РФМК использовали реактивы фирмы «Технология-Стандарт». Исследование фактора Виллебранда проводили с помощью реагентов фирмы «Siemens» для определения активности ристоцетин-кофактора в плазме крови ручным методом.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре Chrono-log, модель 490 с

Таблица 1

**Сопоставление пациентов двух групп (с наличием или отсутствием сахарного диабета) по некоторым клиническим признакам**

Клинический признак	Значение, медиана [верхний и нижний квартили]		p для критерия Манна–Уитни
	1-я группа, пациенты с ИБС и СД (n = 40)	2-я группа, пациенты с ИБС, без СД (n = 45)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30 [27,75; 32,8]	27 [25,8; 30,4]	<b>0,02</b>
Окружность талии, см	102 [94; 112]	90 [84; 95]	<b>0,000</b>
Наиболее высокое систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	185 [160; 205]	170 [145; 190]	<b>0,026</b>
Наиболее высокое диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	100 [95; 120]	100 [95; 101]	<b>0,049</b>
Давность артериальной гипертензии, годы	11 [7; 25]	10 [4; 15]	0,24
Давность инфаркта миокарда, мес	24 [7; 106]	12 [15; 101]	0,34

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; полужирным шрифтом обозначены значения p для критерия Манна–Уитни, показавшие статистически значимые различия между группами.

Таблица 2

**Частота выявленных изменений гемостаза у пациентов с сахарным диабетом (1-я группа) в сравнении с лицами без диабета (2-я группа)**

Изучаемый показатель гемостаза	1-я группа, число пациентов с повышенным показателем гемостаза (n = 40), абс. (M ± m, %)	2-я группа, число пациентов с повышенным показателем гемостаза, (n = 45), абс. (M ± m, %)	p для точного критерия Фишера, двухсторонний вариант
Фибриноген	31 (78,0 ± 4,8)	27 (60,0 ± 7,7)	0,104
РФМК	28 (70,0 ± 7,2)	35 (79,0 ± 6,4)	0,463
D-димеры	30 (75,0 ± 6,8)	37 (82,0 ± 6,1)	0,438
Фактор Виллебранда	17 (43,0 ± 7,8)	33 (73 ± 7)	<b>0,005</b>
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 5 мкг/мл*	33 (83,0 ± 5,9)	35 (78,0 ± 6,5)	0,786
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, 5 мкг/мл*	15 (38,0 ± 7,6)	12 (27 ± 7)	0,352

Примечание. Полужирным шрифтом обозначено значение p для критерия Манна–Уитни, показавшие статистически значимые различия между группами; \* – данные представлены с учётом референсных значений для пациентов, получающих антиагрегантную терапию.

применением индукторов (ADP, Epinephrine) фирмы «Chrono-log». Параметры индуцированной агрегации определяли по кривой светопропускания. В качестве индукторов агрегации использовали эпинефрин (5 мкг/мл) и аденозиндифосфат (АДФ) в разведениях 5 и 1,25 мкг/мл.

**Статистические методы.** Для оценки вида распределения количественных и качественных признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна–Уитни, по качественным признакам – точного критерия Фишера, двухстороннего варианта. Для оценки связи между количественными показателями применяли расчёт коэффициента корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости принято значение  $p < 0,05$ . Вышеперечисленные статистические показатели вычисляли при помощи программы Statistica 6.1.

**Результаты.** В зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа пациентов разделили на 2 группы: 40 мужчин с СД и 45 мужчин без СД. Прежде чем проводить оценку системы гемостаза, группы сопоставили по ряду клинических признаков: индексу массы тела (ИМТ), окружности талии, максимальным значениям систолического и диастолического артериального давления, давности артериальной гипертензии (АГ) и ИМ. Поскольку распределение всех этих признаков отличалось от нормального (для критерия Шапиро–Уилка  $p < 0,05$ ), для сравнения групп применён критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в табл. 1.

Как выяснилось, в группе пациентов с СД 2-го типа индекс массы тела, окружность талии и степень повышения артериального давления были значимо выше, чем у пациентов без диабета. Различий по давности артери-

альной гипертензии и инфаркта миокарда между группами не выявлено. Также не было различий и по числу курящих пациентов (p для точного критерия Фишера 0,65).

Представляют интерес особенности свёртывающей системы крови у лиц с ИБС и СД. Частота выявленных изменений гемостаза в обеих группах представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у пациентов без сахарного диабета чаще имело место повышение уровня фактора Виллебранда. Объяснение этому парадоксальному явлению представлено ниже. Повышение уровня других изучаемых показателей встречалось примерно с одинаковой частотой у пациентов обеих групп. Следует отметить, что группы не различались по числу пациентов, имеющих недостаточный ответ на антиагрегантную терапию.

Пациентов с СД и лиц без диабета сопоставили по содержанию в крови фибриногена, РФМК, D-димеров, фактора Виллебранда и уровню индуцированной агрегации тромбоцитов. Поскольку распределение всех этих признаков также отличалось от нормального (для критерия Шапиро–Уилка  $p < 0,05$ ), для сравнения групп был применён критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в табл. 3.

Между пациентами с СД и пациентами без диабета выявлены статистически значимые различия только по уровню фактора Виллебранда, причём у лиц без диабета его содержание было выше. Значения других показателей системы гемостаза значимо не различались. В соответствии с литературными данными, у пациентов с СД уровень фактора Виллебранда должен быть значимо выше, чем у лиц без диабета. Такой парадокс не мог

Сравнение некоторых показателей системы гемостаза у пациентов двух исследуемых групп

Исследуемые показатели системы гемостаза	Значение, медиана [верхний и нижний квартили]		Референсные значения	p для критерия Манна–Уитни
	1-я группа, пациенты с ИБС и СД (n = 40)	2-я группа, пациенты с ИБС, без СД (n = 45)		
Фибриноген, г/л	4,7 [4,1; 5,5]	4,6 [3,7; 5,9]	2–4	0,68
РФМК, мг/100 мл	21 [12; 27]	24 [17; 26]	3,5–15,0	0,83
D-димеры, мг/мл	0,5 [0,4; 1]	0,5 [0,4; 0,9]	≤ 0,3	0,72
Фактор Виллебранда, %	150 [120; 160]	160 [120; 160]	70–150	<b>0,01</b>
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 5 мкг/мл, %	61 [50; 71]	60 [50; 69]	69–88 (< 46%)*	0,78
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 1,25 мкг/мл, %	27 [16; 42]	26 [18; 36]	49–8	0,76
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, 5 мкг/мл, %	43 [30; 64]	38,5 [24; 53]	78–88 (< 52%)*	0,33

Примечание. Полужирным шрифтом обозначено значение p для критерия Манна–Уитни, показавшие статистически значимые различия между группами; \* – референсные значения для лиц, получающих антиагрегантную терапию; под действием ацетилсалициловой кислоты (АСК) уровень индуцированной агрегации тромбоцитов должен снижаться на 1/3 от нижней границы нормы [14].

остаться без внимания. Обратил на себя внимание и тот факт, что длительность операции у пациентов без диабета (Me 201 мин) была значимо больше, чем у пациентов с диабетом (Me 186 мин). Корреляционный анализ показал прямую зависимость между длительностью операции коронарного шунтирования и уровнем фактора Виллебранда в послеоперационном периоде ( $r = 0,224$ ,  $p = 0,04$ ). При этом уровень vWF не был связан с временем искусственного кровообращения ( $r = 0,064$ ;  $p = 0,562$ ). Не выявлено зависимости между другими изучаемыми лабораторными показателями и длительностью операции, а также временем искусственного кровообращения ( $r < 0,25$ ;  $p > 0,05$ ).

Чтобы выяснить, какие клинические аспекты могли быть связаны с изменением уровня изучаемых показателей гемостаза, провели корреляционный анализ.

Установлено, что уровень фибриногена у пациентов с СД находится в обратной зависимости от роста пациента ( $r = -0,391$ ;  $p = 0,01$ ). У пациентов без диабета выявлена прямая связь умеренной силы между уровнем фибриногена и окружностью талии ( $r = 0,291$ ;  $p = 0,04$ ).

Уровень D-димера у пациентов обеих групп находится в прямой зависимости от роста, веса и окружности талии ( $r$  соответственно для каждой пары признаков: 0,426; 0,393; 0,363;  $p$  соответственно: 0,003; 0,006; 0,013). Примечательно, что корреляционный анализ не показал связи между индексом массы тела и изучаемыми показателями системы гемостаза. У лиц с сахарным диабетом уровень D-димеров отрицательно коррелировал с давностью перенесённого инфаркта миокарда ( $r = -0,327$ ;  $p = 0,04$ ). У лиц без диабета такой зависимости не наблюдалось. Следует отметить, что ни один из других изучаемых лабораторных показателей не был связан с перенесённым ранее инфарктом миокарда.

Установлено, что у лиц с диабетом уровень фактора Виллебранда находится в прямой зависимости от возраста пациента с СД ( $r = 0,369$ ;  $p = 0,018$ ). Для пациентов без диабета эта зависимость не характерна.

Такие клинически важные аспекты, как степень и давность повышения АД, по нашим данным, не влияли на изменения показателей гемостаза как у пациентов с СД, так и у пациентов без диабета ( $r < 0,25$ ;  $p > 0,05$ ).

Представляет интерес связь изучаемых показателей системы гемостаза с показателями липидного обмена и степенью атеросклероза коронарных артерий. Так, уровень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов находился в обратной зависимости от содержания в

крови общего холестерина и холестерина ЛПВП у пациентов обеих групп ( $r = -0,324$  и  $-0,391$  соответственно;  $p = 0,031$  и  $0,026$  соответственно).

У пациентов с СД и у пациентов без диабета выявлены следующие взаимосвязи между атеросклеротическим поражением коронарных артерий и некоторыми показателями гемостаза: степень поражения ствола левой коронарной артерий (% стеноза) имеет отрицательную связь умеренной силы с уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и АДФ-индуцированной агрегации в разведении 1,25 мкг/мл ( $r = -0,424$  и  $-0,465$  соответственно;  $p = 0,043$  и  $0,025$ ); степень стеноза огибающей ветви – в прямой связи с уровнем РФМК и АДФ-индуцированной агрегации в разведении 5 мкг/мл ( $r = 0,331$  и  $0,442$  соответственно;  $p = 0,039$  и  $0,011$ ).

Корреляционный анализ позволил выявить и некоторые особенности функционирования системы гемостаза. В группе пациентов с СД обнаружена связь между уровнем фибриногена и РФМК, уровнем фибриногена и D-димеров, уровнем РФМК и D-димеров. Коэффициенты корреляции Спирмена для каждой пары признаков равнялись: 0,705; 0,417; 0,471 ( $p = 0,000$ ; 0,012; 0,004 соответственно).

В группе пациентов без диабета выявлена взаимосвязь только между содержанием в крови фибриногена и РФМК ( $r = 0,731$ ;  $p = 0,000$ ). Корреляции между содержанием D-димеров и другими показателями не обнаружено ( $r = 0,266$  и  $0,098$  соответственно;  $p = 0,071$  и  $0,511$  соответственно).

Выявлена ещё одна особенность функционирования системы гемостаза у пациентов с диабетом: имела место прямая связь умеренной силы между уровнем РФМК и содержанием фактора Виллебранда ( $r = 0,335$ ;  $p = 0,045$ ). В группе пациентов без диабета такой зависимости не выявлено ( $r = 0,125$ ;  $p = 0,406$ ).

*Обсуждение.* Отсутствие различий по изучаемым параметрам системы гемостаза между лицами с СД и лицами без диабета можно связать с тем, что хирургическое вмешательство на сердце и сосудах является мощным дистрессором для системы гемостаза. Вероятно, на этом фоне нивелируются различия по содержанию в крови фибриногена, РФМК, D-димеров, уровню индуцированной агрегации тромбоцитов, обусловленные нарушениями углеводного обмена. В сложившихся условиях даже на уровень фактора Виллебранда как показателя эндотелиальной дисфункции оказывает большее значение длительность операции, а не наличие сахарного диабета.

Связь изменённых показателей гемостаза с такими конституциональными особенностями, как рост, вес и окружность талии, не противоречит литературным данным. Известно, что ожирение способствует развитию гиперкоагуляционного состояния. Молекулярные механизмы этих процессов связаны с повышением продукции тромбина и активацией фибриногена, но пока они раскрыты не до конца [15]. Возраст пациента тоже оказывает влияние на систему гемостаза. В соответствии с литературными данными, уровень фибриногена и D-димеров находится в прямой зависимости от возраста [10]. Как показало данное исследование, это утверждение у лиц с СД справедливо и для фактора Виллебранда.

Выше уже упоминалось, что атеросклеротический процесс следует рассматривать как совокупность нарушений липидного обмена, дисфункции эндотелия и изменений коагуляционных свойств крови. Наибольшее значение в патогенезе нарушений гемостаза под влиянием липопротеинов низкой плотности принадлежит простациклин-тромбоксановой системе крови, то есть нарушения затрагивают в первую очередь сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза [11]. Этим, вероятно, и объясняется связь между показателями липидного обмена и степенью индуцированной агрегации тромбоцитов у наших испытуемых.

Связь показателей агрегации тромбоцитов со степенью поражения коронарных артерий, возможно, является следствием вышеописанной корреляции между изменениями липидного обмена и нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выявлена интересная закономерность функционирования системы гемостаза у пациентов с СД в сравнении с таковой у лиц без диабета. D-димеры – маркеры активации коагуляционного звена гемостаза и продукты деградации фибрина. Безусловно, их содержание в крови патогенетически связано с продукцией фибрина. Тот факт, что у лиц с СД эта связь подтверждена статистическими методами, а у лиц без диабета – нет, может свидетельствовать о более интенсивных процессах тромбообразования и фибринолиза у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Закономерно предположить, что у лиц с диабетом повышение активности фактора Виллебранда способствует активации коагуляционного звена гемостаза и, как следствие, увеличению содержания в крови РФМК. Тот факт, что эта закономерность не реализуется у пациентов без диабета, несмотря на более высокие количественные показатели фактора Виллебранда, может свидетельствовать о более высокой активности противосвёртывающей системы крови в этой группе пациентов.

**Выводы.** Между пациентами с СД 2-го типа и пациентами без диабета в раннем послеоперационном периоде КШ не выявлено значимых различий по содержанию в крови фибриногена, РФМК, D-димеров и индуцированной агрегации тромбоцитов.

Развитие состояния гиперкоагуляции у пациентов, перенёвших операцию коронарного шунтирования, находится в прямой зависимости от окружности талии, веса, возраста, а у лиц с сахарным диабетом – в обратной зависимости от давности перенесённого инфаркта миокарда.

Показатели липидного обмена и степень атеросклероза коронарных артерий связаны с уровнем агрегации тромбоцитов и РФМК в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

У пациентов с СД в сравнении с лицами без диабета выявлены некоторые особенности функционирования системы гемостаза – прямая связь умеренной силы между содержанием в крови D-димеров и фибриногена, РФМК, а также между концентрациями РФМК и фактора Виллебранда.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА ( пп. 4, 8-13, 15 см. REFERENCES )

1. Борисова О.Л., Видулов А.Д., Маргазин В.А. Влияние тренированности, характера физических нагрузок и состояния гуморального иммунитета на активацию сосудистого эндотелия и первичное звено гемостаза у спортсменов. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2011; 5(89): 21-5.
2. Носова М.Н., Шахматов И.И., Алексеева О.В., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М., Улитина О.М. и др. Параметры гемостаза как критерий функциональных резервов организма. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011; 31: 129-32.
3. Антропова И.П., Юшков Б.Г. Исходное функциональное состояние эндотелия и реакция системы гемостаза на крупное хирургическое вмешательство. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015; 4(64): 50-8.
5. Мухамедова У.М., Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н. Параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся аортокоронарному шунтированию в плановом порядке и оценка объёма кровопотери. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2011; 4(36): 48-55.
6. Пак Н.Л., Голухова Е.З., Самсонова Н.Н., Мерзляков В.Ю., Климович Л.Г., Рябинина М.Н., Кубова М.С. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Креативная кардиология*. 2011; 2: 60-70.
7. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(6): 43-9.
14. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008.

#### REFERENCES

1. Borisova O.L., Vikulov A.D., Margazin V.A. Influence of fitness, nature of physical loads in the activation of vascular endothelium athletes. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2011; 5(89): 21-5. (in Russian)
2. Nosova M.N., Shakhmatov I.I., Alekseyeva O.V., Bondarchuk YU.A., Vdovin V.M., Ulitina O.M. et al. Hemostatic parameters as a criterion of organisms functional reserves. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 31: 129-32. (in Russian)
3. Antropova I.P., Yushkov B.G. Initial endothelial function and changes of hemostasis in major surgery. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015; 4(64): 50-8. (in Russian)
4. Kim F.Y., Marhefka G., Ruggiero N.J., Adams S., Whellan D.J. Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment. *Cardiol. Rev.* 2013; 21(2): 101-9.
5. Mukhamedova U.M., Karpenko M.A., Shatskaya Ye.G., Solntsev V.N. Parameters of the hemostatic system parameters in patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass grafting in a planned manner and assessment of the volume of blood loss volume. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2011; 4(36): 48-55. (in Russian)
6. Pak N. L., Golukhova Ye. Z., Samsonova N. N., Merzlyakov V. YU., Klimovich L. G., Ryabinina M. N., Kubova M. CH. The state of the hemostasis system in patients with coronary heart disease after op-

- eration of myocardial revascularization performed under conditions of artificial circulation and on a working heart. *Kreativnaya kardiologiya*. 2011; 2: 60-70. (in Russian)
7. Grinshteyn U.I., Savchenko E.A., Filonenko I.V., Grinshteyn I.U., Savchenko A.A. Zilt in coronary atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft surgery. Preliminary results of an open, randomized, comparative ZEUS study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008; 7(6): 43-9. (in Russian)
  8. Larsen S.B., Grove E.L., Neergaard-Petersen S., Würtz M., Hvas A.M., Kristensen S.D. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One*. 2015; 10(5): 1267-9.
  9. Schneider D.J., Hardison R.M., Lopes N., Sobel B.E., Brooks M.M. Association between increased platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes: a BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) substudy. *Diabetes Care*. 2009; 32(5): 944-9.
  10. McBane R.D., Hardison R.M., Sobel B.E. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *Am. J. Cardiol*. 2010; 105(1):17-24.
  11. Guedes A.F., Carvalho F.A., Moreira C., Nogueira J.B., Santos N.C. Essential arterial hypertension patients present higher cell adhesion forces, contributing to fibrinogen-dependent cardiovascular risk. *Nanoscale*. 2017; 9(39): 14897-906.
  12. Grytsay V.I. A mathematical model of the metabolic process of atherosclerosis. *Ukr. Biochem. J*. 2016; 88(4): 75-84.
  13. Panes O., González C., Hidalgo P., Valderas J.P., Acevedo M., Contreras S., et al. Platelet tissue factor activity and membrane cholesterol are increased in hypercholesterolemia and normalized by rosuvastatin, but not by atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2017; 257: 164-71.
  14. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders* [Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза]. Moscow: N'yudiamed; 2008. (in Russian)
  15. Kopec A.K., Abrahams S.R., Thornton S., Palumbo J.S., Mullins E.S., Divanovic S. et al. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrinogen-driven inflammation. *J. Clin. Invest*. 2017; 127(8): 3152-66.

Поступила 20.03.18  
Принята к печати 24.04.18

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.921.8-078.33

Скирда Т.А., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Комбарова С.Ю.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОКОКЛЮШНЫХ АНТИТЕЛ В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, г. Москва

Проведён сравнительный анализ эффективности выявления противокклюшных антител трёх классов (IgM, IgG, IgA) с помощью четырёх коммерческих тест-систем, используемых для серологической диагностики коклюша в Российской Федерации: RIDASCREEN («R-Biopharm AG», Германия), NOVATEC («Immunodiagnostica GmbH», Германия), DRG («DRG Diagnostics», Германия), SAVYON («Savyon Diagnostics», Израиль). В исследование включено 42 сыворотки крови больных коклюшем детей и взрослых, госпитализированных в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы. Полное совпадение результатов исследования установлено в 40,5% случаев, в 42,9% выявлено неполное совпадение результатов по динамике выработки одного класса антител и в 9,5% случаев – несовпадение результатов по двум классам антител. Всего несовпадений результатов 7,1%. При определении антител класса IgM в сыворотке крови больных коклюшем наибольшее количество положительных результатов определено в тест-системе SAVYON – 83,3 ± 6,3% (35), NOVATEC – 71,4 ± 8,2% (30), RIDASCREEN – 61,9 ± 9,7% (26), DRG – 45,2 ± 11,7% (19). Антитела класса IgG во всех тест-системах определялись на одном уровне. Некоторые различия наблюдались в определении антител класса IgA. Высокая частота выявления IgA была в тест-системе RIDASCREEN – 59,5 ± 10,0% (25) и DRG – 50,0 ± 11,2% (21). В тест-системах NOVATEC и SAVYON этот показатель был ниже – 45,2 ± 11,7 и 26,2 ± 13,9% соответственно (19 и 11). Показано, что для серологических исследований может быть использована любая из четырёх тест-систем. Рекомендуется проводить диагностические исследования сывороток крови в одной выбранной тест-системе для получения сопоставимых результатов и интерпретировать результаты, полученные в одной тест-системе: при получении сомнительных результатов необходимо исследовать сыворотки в динамике одновременно в одной тест-системе.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ; сыворотки крови; антитела; коклюш.

Для цитирования: Скирда Т.А., Борисова О.Ю., Петрова М.С., Комбарова С.Ю. Определение противокклюшных антител в иммуноферментном анализе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (8): 505-510.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-505-510>

Skirda T.A., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Kombarova S.Yu.

DEFINITION OF ANTI-PERTUSSIS ANTIBODIES BY ENZYME IMMUNOASSAY

G.N. Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia

Для корреспонденции: Борисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, доц., рук. лаб. диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций; e-mail: olgaborisova@mail.ru