

УДК 616.831—001:616.11—038

Зміна концентрації К-димерів у плазмі крові при порушенні гемостазу у хворих з черепно-мозковою травмою

Потапов О.О.

Сумський державний університет, м.Суми, Україна

Ключові слова: черепно-мозкова травма, гемостаз, продукти деградації фібрину, К-димери.

Своєчасне прогнозування можливого тромбоземорагічного ускладнення тяжкої черепно-мозкової травми є дуже актуальною проблемою сучасної нейроtraumatології.

При тяжкій черепно-мозковій травмі, коли ушкоджуються кровоносні судини і прилеглі до неї тканини, активується система гемостазу, що призводить до утворення тромбіну в результаті посилення дії протромбіну у внутрішній і зовнішній її частинах, а також плазміну, що є наслідком активації плазміногену внутрішньої системи за участю кінінів плазми й активного чинника XII або впливу тканинного активатора плазміногену (t-PA) ззовні. Вплив тромбіну чи плазміну на фібриноген або плазміну на фібрин зумовлює утворення п'яти груп продуктів розпаду [1]:

1. Фібринопептидів А та В (FrA, FrB) — коротких (14—16 амінокислот) пептидних ланцюгів, що відщеплюються під впливом тромбіну від N-кінця ланцюга а- і b- часток фібриногену.

2. Мономерів фібрину (FM), котрі є частками фібриногену, позбавленого FrA або FrA і FrB.

3. Продуктів розпаду фібриногену (FKP), які утворюються під впливом плазміну; серед них виділяються ранні (X, Y) і пізні (K, E) фрагменти.

4. Продуктів розпаду фібрину (fdp), що формуються із стабілізованого фібрину під впливом плазміну, серед котрих найбільш значущим є фрагмент D-димер (K-K). D-димери, що розглядаються як найчутливіший маркер стабілізованого фібрину, є найменшими і специфічними структурами продуктів розпаду фібрину та характеризуються стійкістю до дії плазміну через γ - γ -зв'язки між двома фрагментами K.

5. Розчинні комплекси мономерів фібрину (SCFM).

Ці п'ять груп продуктів утворюються в результаті активації згортання крові і фібринолізу (вторинний фібриноліз) та здійснюють негативний вплив на гемостаз у випадках:

– зниження гемостатичної функції тромбоцитів крові, в основному за рахунок фрагмента K – блокування місць, що зв'язують фібриноген (інтегринові рецептори), які обумовлюють процес II-рядової адгезії тромбоцитів крові до колагену і процес агрегації;

– гальмування генерації тромбопластину плазми (найімовірніше фрагмента E);

– гальмування трансформації фібриногену у фібрин під впливом тромбіну;

– гальмування процесу полімеризації і стабілізації фібрину (фрагмент K);

– утворення згустка, призводячи до його неповноцінності, при інкорпорації FKP у структурі фібрину — так званого дефектного згустка, дуже чутливого до фібринолітичних чинників.

Перераховані властивості вказують на помітну антикоагуляційну дію продуктів розпаду. Це має велике значення для виявлення патомеханічного порушення фібринолізу, що розвивається на фоні як дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), так і первинного фібринолізу [2,3,4,5—14]. Ступінь напруженості порушення кровотоку у присутності цих продуктів залежить, певною мірою, від можливості їх евакуації з організму. Час напіввиведення FKP з крові становить близько 9 год, для K-димерів він розтягується на 2—3 доби [15]. Існують два основні шляхи зниження концентрації цих продуктів у крові: виведення із сечею і виведення гепатобіліарною системою [16,17].

Метою нашого дослідження було визначення концентрації K-димерів у плазмі крові хворих з черепно-мозковою травмою.

Матеріали і методи. Для визначення продуктів розпаду фібрину і фібриногену у крові (суцільній, плазмі і сироватці) або в сечі можна використовувати імуноферментний (ензимозв'язаний імуносорбентний аналіз ELISA), латексний, імунофільтраційний або турбодиметричний методи, проте у лабораторній практиці частіше застосовуються кількісні методи ELISA і напівкількісні латексні тести. Ці ману-

альні методи дозволяють відрізнити продукти фібринолізу (застосування К-К — моноклональних антитіл) від продуктів фібриногенолізу (ФКР — з використанням поліклональних антитіл). Концентрація К-димерів у плазмі дорівнює близько 500 нг/мл, у той час як рівень ФКР не перевищує 10 нг/мл. Найголовнішими параметрами, що характеризують придатність зазначених методів для клініки патології кровообігу з порушеннями процесу згортання крові і застоєм у судинах, є: висока чутливість (виявлення кожного випадку тромбозу венозних, артеріальних і капілярних судин), специфічність (що особливо важливо в діагностуванні тромбозу), а також визначення так званих можливих позитивних (PPV — *positiv predictive value*) чи негативних (NPV — *negativ predictive value*) показників, що підтверджують або виключають випадки тромбозу, діагностовані клінічними методами (дослідження за методом Доплера, артеріографія легеневих артерій). Чутливість методів ELISA оцінюється більшістю авторів у межах 85—100%, відсоток визначення можливих негативних величин — у межах 80—100%; підкреслюється відносно низька вартість дослідження у перерахунку на кожного хворого. У наших дослідженнях ми використовували модифікований метод ELISA — цілком автоматизований метод ELFA: ензимозв'язаний флюоресцентний аналіз (VIKAS K-Kimer, bioMeriex), що ґрунтується на явищі флюоресценції. Перевагами методу є короткий час дослідження, що не перевищує 30 хвил, включаючи підготування проби крові, і можливість виконання одиничного тесту. Проте необхідно пам'ятати, що для кожного чутливого методу низькі значення К-К виключають згортання й обмежують або цілком елімінують виконання інвазивних клінічних досліджень. За допомогою вказаного вище методу обстежено 74 хворих з черепно-мозковою травмою різного ступеня тяжкості. Визначення К-димерів плазми крові проведено також у 15 здорових чоловіків-донорів. Статистичний аналіз цифрових даних проводили критерієм Ст'юдента.

Результати. При виявленні у крові продуктів деградації фібрину (ПДФ) у контрольній групі (15 осіб) та у 9 хворих зі струсом головного мозку концентрація К-димерів у плазмі крові залишалась у межах норми ($415,1 \pm 73,2$ нг/мл).

У 65 пацієнтів (88%) з тяжкою черепно-мозковою травмою зареєстровано позитивний β -нафтоловий тест, який свідчить про циркулювання в крові розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ). Наявність РКМФ свідчить про активацію процесу згортання крові.

У 33 хворих (45%) з тяжким забиттям го-

ловного мозку, в тому числі при поєднанні з внутрішньочерепними гематомами (9 хворих — 12%), було встановлено багатократне перевищення концентрації К-димерів у плазмі крові порівняно з контрольною групою ($1372,5 \pm 97,1$ нг/мл; $p < 0,05$).

У 23 хворих (31%) із забиттям головного мозку середнього ступеня тяжкості рівень К-димерів був нижчим, але удвічі перевищував норму ($825,5 \pm 89,7$ нг/мл; $p < 0,05$).

При повторному обстеженні 19 хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою (у тому числі 5 оперованих з приводу внутрішньочерепних гематом) було виявлено, що на 17—19-ту добу після травми у 4 потерпілих (21%) концентрація К-димерів знизилась до нормальних значень, у 9 (47%) цей показник мав тенденцію до зниження ($823,1 \pm 92,4$ нг/мл). У 6 пацієнтів (32%) концентрація К-димерів у плазмі крові, як і раніше, перевищувала рівень 1000 нг/мл. Ці хворі були на час дослідження у тяжкому стані, регрес неврологічних розладів у них був незначним, існувала загроза для життя.

Підвищена концентрація К-димерів у плазмі крові свідчить про активізацію системи фібринолізу і генерування плазміну. Визначення К-К рекомендується при загрозі розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та з метою моніторингу антикоагуляційного лікування гепарином.

Висновки. При синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові ступінь підвищення титру К-К залежить від динаміки цього процесу, який супроводжує тяжку черепно-мозкову травму та клінічні стани, найсерйознішим з яких вважається кровотеча. У цих випадках ДВЗ концентрація К-К дуже висока і може досягати 2000 нг/мл. Визначення діапазону концентрації К-К має особливе значення для своєчасного виявлення розвитку тромбоеморагічних ускладнень, насамперед ДВЗ, і тому неодноразово проводиться під час лікування.

Список літератури

1. *Bach-Gansmo E.T. et al.* K-dimers are degraded by human neutrophil elastase// *Thromb.Res.*— 1996.—N. 82.—P.177.
2. *Bottasso B. et al.* Hypercoagulability and hyperfibrinolysis in patients with melanoma// *Thromb.Res.*— 1996.—N. 81.—P. 345.
3. *Breton E. et al.* Comparative study of four new and rapid K-Kimer assays to exclude deep ven thrombosis or pulmonary embolism// *Abstract, XVth Congress of ISTH.*— (June, 11—16, 1995). —Jerusalem, 1995.
4. *Comeglio P. et al.* Blood clotting activation

- during normal pregnancy// *Thromb.Res.*— 1996.—N 84.—P.199.
5. *Confrancesco E. et al.* Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery// *Thromb.Haemost.*— 1997.—N.77.—P. 267.
 6. *Kale S. et af.* Comparison of three K-Kimer assays for the diagnosis of deep vien thrombosis: ELISA, latex and immunofiltration assay// *Thromb. Haemost.*— 1994.—N.71.— P. 270.
 7. *Edwin J. et al.* The role plasma K-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism// *Br.J.Haematol.*—1996.—N.92.—P. 725.
 8. *Gadducci A. et al.* Preoperative evaluation of K-dimer and CA 125 levels in differentiation bening from malignant ovarian masses// *Gynecol.kncol.*— 1996.—N.60.—P.197.
 9. *Harvey R.L. et al.* Keep vien thrombosis in stroke. The use of plasma K-dimer level as a screening test in the rehabilitation setting// *Stroke.*— 1996.—N. 27.—P.1516.
 10. *Janssen M.C. et al.* K-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis// *Thromb.Haemost.*— 1997.—N. 78.—P. 799.
 11. *Kopeikina L.T. et al.* Imbalance of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its specific inhibitor (PAI-1) in patients with rheumatoid arthritis associated with disease activity// *Clin.Rheumatol.*— 1977.—N.32.— P.193.
 12. *Kozman H. et al.*Keep venous thrombosis i prediction by K-dimer//*South.Med.J.*—1997.— N.90.—P.907.
 13. *Perrier et al.* K-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients// *Am J. Respir. Critcare Med.*— 1997.—N.156.—P. 492.
 14. *Reber G. et al.* Comparison of two rapid K-Kimer tests (SimpliRed and VIKAS K-K) to rule out venous thromboembolism// *Abstract, XVth Congress of ISTH.* (June, 11— 16, 1995).— Jerusalem, 1995.
 15. *Seitz R. et al.* K-dimer test defect both plasmin and neutrophil elastase derived split products// *Ann.Clin.Biochem.*— 1995.—N. 32.—P.193.
 16. *Taguchi O. et al.* Prognostic significance of plasma K-dimer levels in patients with lung cancer// *Thorax.*— 1997.—N.52.—P.563.
 17. *Vukovich T.C. et al.* Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery// *J.Neurosurg.*— 1997.—N.87.—P.508.

Изменение концентрации К-димеров в плазме крови при нарушении гемостаза у больных с черепно-мозговой травмой

Потанов А.А.

В статье проанализированы результаты исследования концентрации К-димеров (К-К) в плазме крови 74 больных с черепно-мозговой травмой различной тяжести, а также здоровых мужчин-доноров автоматизированным методом ELFA (энзимосвязанный флюоресцентный анализ — VIKAS K-Kimer, bioMeriex). У больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой выявлено многократное превышение концентрации К-димеров в плазме крови в сравнении с контрольной группой. Повышенная концентрации К-димеров у 32% больных имела место даже на 17—19-е сутки после травмы. Повышение концентрации К-димеров в плазме является свидетельством активации системы фибринолиза и генерации плазмينا. Определение К-К рекомендуется при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) и при мониторинге антикоагуляционного лечения гепарином.

The change of concentration of K-Kimers in disorders of haemostasis at patients with cranio-cerebral trauma

Potapov n.n.

Analized the results of investigations of K-Kimers (K-K) in blood from 74 patients with cranio-cerebral trauma and 15 healthy men by automatized method ELFA (VIKAS K-Kimer, bioMeriex). At patients with hard cranio-cerebral trauma was noticed that concentration of K-Kimers increased. High concentration of K-Kimers had place at 32% of patients with hard cranio-cerebral trauma and on 17—19 days after trauma. The founding of K-K is recomended in KIC-syndrome and for control during therapy by heparine.