

# Ocena markerów aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy u kobiet z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – zależność od fazy i rozległości procesu chorobowego

*Markers of coagulation and fibrinolysis activation in women with venous thrombolism – phase and extension dependence of the disease process*

Ludomir Stefańczyk<sup>1</sup>, Danuta Owczarek<sup>2</sup>, Grzegorz Stachowiak<sup>3</sup>, Piotr Grzelak<sup>1</sup>

*U 97 kobiet ze zdiagnozowaną ultrasonograficznie żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) określano markery aktywacji układów krzepnięcia i fibrynolizy w zależności od fazy i rozległości procesu zakrzepowego. Stwierdzono, że spośród badanych markerów D-dimery i PAP wykazują najsilniejszy związek zarówno z fazą, jak i z rozległością ŻChZZ. Najmniej przydatnym markerem dla oceny fazy i rozległości zakrzepicy okazał się F1+2. Powyższe testy laboratoryjne nie pozwoliły na wiarygodne zróżnicowanie fazy zakrzepicy przewlekłej i zmian pozakrzepowych.*

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, krzepnięcie, fibrynoliza, ultrasonografia

*(Przegląd Menopauzalny 2005; 6: 50–57)*

Zgodnie z wciąż aktualną koncepcją, sformułowaną przez Virchova, oprócz składu chemicznego krwi, za prawidłową hemostazę odpowiedzialne są również stan ściany naczynia krwionośnego (z uwzględnieniem szczególnej roli śródbłonna naczyniowego) oraz cha-

rakter przepływu krwi. Zakrzepica jest poważną jednostką chorobową, a rozpoznanie stanu przedzakrzepowego jest podstawą jej zapobiegania [1–3].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa żył jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji często powodu-

<sup>1</sup>Zakład Radiologii-Diagnostyki Obrazowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Ludomir Stefańczyk

<sup>2</sup>Pracownia Koagulologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Pracowni: mgr Danuta Owczarek

<sup>3</sup>Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński



je wielomiesięczne wyłączenie chorego z czynnego życia zawodowego, a występujące powikłania pod postacią zespołu pozakrzepowego prowadzą zazwyczaj do inwalidztwa. Czyni to z niej nie tylko istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny, ale i społeczny [4–6]. W oparciu o wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Europie Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ok. 60 tys. osób zapada na zakrzepicę żył kończyn dolnych, a ok. 20 tys. z nich umiera z powodu zatoru tętnicy płucnej [7–9]. Pierwsza faza choroby zakrzepowej, w której ryzyko zatoru jest największe określana jest jako zakrzepica ostra. Czas trwania ostrej fazy choroby wynosi ok. 2 tyg. [10, 11]. Następujący po niej proces określany jest jako zakrzepica przewlekła – skrzepliny w przeciągu ok. 6 mies. ulegają organizacji i rekanalizacji. Pełna rekanalizacja zależy od rozległości zakrzepicy oraz podjętego leczenia [12–14]. Naturalnym zejściem zakrzepicy jest ze-

spół pozakrzepowy. Występuje on u każdego chorych po przebytej zakrzepicy żył głębokich, a jego nasilenie koreluje z rozległością przebytego procesu [13–15].

Celem pracy było określenie czy faza i rozległość procesu zakrzepowego monitorowana w badaniu USG znajduje odzwierciedlenie w oznaczeniach określonych markerów aktywacji układów krzepnięcia i fibrylizacji, co może pomóc w wykreowaniu zestawu oznaczeń laboratoryjnych, pomocnych w diagnostyce ostrej fazy choroby.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 177 kobiet, diagnozowanych w pracowni USG ICZMP w Łodzi, prezentujących objawy kliniczne sugerujące rozpoznanie zakrzepicy. Wśród nich populację badaną stanowiły 94 kobiety, u których rozpoznano w badaniu USG żylną chorobę

**Tab. I. Wiek badanych w poszczególnych grupach i w zależności od rozległości procesu zakrzepowego w poszczególnych fazach tego procesu**

Wiek	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD	CV%
grupa odniesienia	83	37	75	52,0	52,5	5,9	11,1
grupa badana	94	36	71	50,0	50,1	10,9	21,7
Z1	19	36	70	48,0	49,8	13,2	26,5
Z2	21	38	71	51,0	50,8	12,7	25,0
Z3	54	38	70	51,0	49,9	9,4	18,8
		Z1 - Z2		Z1 - Z3		Z2 - Z3	
		ns		ns		ns	

  

Wiek	N	Zakres		Mediana	Średnia	SD	CV%	Porównanie z G.O.
grupa odniesienia	83	37	75	52,0	52,5	5,9	11,1	
ograniczona	36	36	71	51,5	52,3	10,5	20,1	ns
Z1	10	36	67	50,5	53,2	10,9	20,5	ns
Z2	9	39	71	54,0	55,3	13,2	23,8	ns
Z3	17	40	67	50,0	50,1	8,7	17,4	ns
rozległa	58	38	70	49,0	48,7	11,0	22,6	ns
Z1	9	41	70	47,0	46,1	15,1	32,8	ns
Z2	12	38	68	48,0	47,3	11,7	24,6	ns
Z3	37	44	70	51,0	49,8	9,8	19,7	ns
porównania grup	ograniczona (O)			rozległa (R)			ograniczona – rozległa	
	Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3		
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns



zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ). Z badanej grupy wykluczono kobiety z podejrzeniem stanów chorobowych znacząco wpływających na koagulogram, takich jak np. choroba nowotworowa.

Badane podzielono na III grupy, w zależności od fazy klinicznej zakrzepicy; za kryterium podziału przyjęto czas trwania choroby: Z1: kobiety z zakrzepicą ostrą – do 2 tyg. fazy objawowej (n=19); Z2: kobiety z zakrzepicą przewlekłą – powyżej 2 tyg. do 6 mies. fazy objawowej (n=21); Z3: kobiety z zespołem pozakrzepowym powyżej 6 mies. fazy objawowej (n=54). Określano także rozległość procesu zakrzepowego z zachowaniem podziału układu żylnego na segmenty: biodrowy, udowy, podkolanowy i goleni: Jako zakrzepicę ograniczoną określano zmiany obejmujące nie więcej niż 2 segmenty (częściowe zajęcie segmentu traktowano jako wynik dodatni); jako zakrzepicę rozległą – zmiany obejmujące więcej niż 2 segmenty. Grupę odniesienia

(GO) stanowiły 83 kobiety w wieku  $52,5 \pm 5,9$  lat, bez ultrasonograficznych cech zakrzepicy (brak zmian potwierdzono w badaniu kontrolnym wykonywanym w okresie 2 tyg. do miesiąca od badania wstępnego).

W grupie odniesienia wiek badanych kobiet zamykał się między 37. a 75. rokiem życia i wynosił średnio 52,5 lat, natomiast w grupie badanej średni wiek to 50,1 lat (36.–71. rok życia). Średnie wieku w grupie odniesienia i badanej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ). Dane demograficzne zestawiono w tab. I.

Badania USG-CD wykonywano aparatem firmy GE logiq 500 pro, stosując głowice szerokopasmowe covex 2,5–5,5 MHz w ocenie żyły głównej dolnej i naczyń biodrowych. W ocenie żył kończyn dolnych do poziomu goleni stosowano głowicę liniową 4,5–9 MHz. Rozpoznanie zakrzepicy oparto na dodatnim wyniku próby uciskowej i wyniku próby kompresji dystalnej. Ocenę prowadzono zgodnie ze standardami przy-

**Tab. II. Stężenie fragmentu F1+2 protrombiny w zależności od rozległości procesu zakrzepowego w poszczególnych fazach tego procesu**

F1+2 ng/ml	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD	CV%	p
GO	82	0,31	2,89	1,35	1,49	0,77	51,7	
badana	94	0,12	9,51	1,24	1,71	1,59	93,1	ns
Z1	19	0,13	4,41	1,66	1,79	1,23	68,8	ns
Z2	21	0,45	8,28	1,31	2,11	2,04	96,8	ns
Z3	54	0,12	9,51	1,15	1,53	1,51	98,4	ns
		Z1 - Z2		Z1 - Z3		Z2 - Z3		
		ns		ns		ns		

Wiek	N	Zakres		Mediana	Średnia	SD	CV%	Porównanie z GO
GO	82	0,31	2,89	1,35	1,49	0,77	51,7	
ograniczona	36	0,17	8,28	1,15	1,73	1,59	91,8	ns
w tym Z1	10	0,29	4,19	1,65	1,77	1,24	70,0	ns
Z2	9	0,99	8,28	1,20	2,44	2,45	100,5	ns
Z3	17	0,17	3,99	1,02	1,33	1,09	81,7	ns
rozległa	58	0,12	9,51	1,32	1,70	1,61	94,7	ns
w tym Z1	9	0,13	4,41	1,66	1,82	1,30	71,7	ns
Z2	12	0,45	6,89	1,34	1,86	1,74	93,7	ns
Z3	37	0,12	9,51	1,20	1,63	1,67	102,9	ns
porównania grup		ograniczona (O)			rozległa (R)			ograniczona – rozległa
		Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	
		ns	ns	ns	ns	ns	ns	



jętymi w piśmiennictwie [14]. Wszystkie kobiety miały więcej niż jedno badanie USG-CD (od 2 do 6 badań).

W ramach diagnostyki laboratoryjnej fazy zakrzepowej i rozległości procesu zakrzepowego oznaczano: fragmenty protrombiny F1+2 (marker trombinogenezy), kompleksy trombina-antytrombina TAT (marker trombinogenezy), D-dimery oraz kompleksy plazmina-alfa<sub>2</sub>-antyplazmina (PAP). D-Dimery oznaczano metodą turbidymetryczną (produkt degradacji fibrynogenu i fibryny poprzez główny enzym układu fibrynolitycznego – plazminę obecny w próbce osocza; zakres normy: 0–0,2 µg/l). Natomiast metodę immunoenzymatyczną ELISA stosowano w celu oznaczenia:

- ▶ fragmentów protrombiny 1+2 (F1+2) – jest to *dlu-goterminowy* marker generacji trombiny; zakres normy 0,4–1,1 nmol/l;
- ▶ kompleksów trombina-antytrombina III (TAT) – zakres normy: 1,0–4,1 µg/l;

▶ kompleksów plazmina-antyplazmina (PAP) – zakres normy: 120–700 µg/l.

W opracowaniu statystycznym uzyskanych wyników stosowano test t-Studenta dla prób niezależnych (ocena różnic pomiędzy średnimi badanych parametrów po potwierdzeniu normalności rozkładu danych przy użyciu testu Shapiro-Wilka), test U Manna Whitneya (w przypadku odrzucenia hipotezy normalności rozkładu). Porównania między grupami (dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej) badano testem  $\chi^2$  lub testem dokładnym Fishera.

## Wyniki

Wyniki badań koagulologicznych, charakteryzujących aktywację układów krzepnięcia i fibrynolizy przedstawiały się następująco:

**Tab. III. Stężenie kompleksu trombina-antytrombina TAT w zależności od rozległości procesu zakrzepowego w poszczególnych fazach tego procesu**

TAT µg/l	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD	CV%	p
GO	82	0,48	86,68	2,94	7,29	13,97	191,5	
badana	94	0,81	97,75	3,66	9,67	16,72	172,8	p<0,05
Z1	19	1,21	26,85	9,76	10,27	8,29	80,7	p<0,05
Z2	21	0,81	97,75	4,59	13,25	22,28	168,2	p<0,05
Z3	54	0,91	87,18	3,37	8,07	16,49	204,2	ns
		Z1 - Z2		Z1 - Z3		Z2 - Z3		
		ns		ns		ns		

Wiek	N	Zakres		Mediana	Średnia	SD	CV%	Porównanie z GO	
GO	82	0,48	86,68	2,94	7,29	13,97	191,5		
ograniczona	36	1,10	87,18	3,34	9,98	18,44	184,8	p<0,05	
w tym Z1	10	1,64	21,01	3,15	7,43	6,98	94,1	ns	
Z2	9	1,97	18,74	4,59	7,11	5,62	79,1	ns	
Z3	17	1,10	87,18	2,88	13,00	26,11	200,9	p<0,05	
rozległa	58	0,81	97,75	3,96	9,49	15,72	165,7	p<0,05	
w tym Z1	9	1,21	26,85	13,37	13,42	8,85	66,0	p<0,05	
Z2	12	0,81	97,75	4,33	17,86	28,74	160,9	p<0,05	
Z3	37	0,91	53,94	3,55	5,81	8,96	154,2	ns	
porównania grup		ograniczona (O)			rozległa (R)				
		Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	ograniczona – rozległa	
		ns	ns	ns	ns	p<0,05	ns	ns	



1. Fragment F1+2 protrombiny. W grupie odniesienia średnie stężenie F1+2 protrombiny wyniosło 1,49 ng/ml, w fazach Z1 – 1,79 ng/ml, w fazie Z2 – 2,11 ng/ml, w fazie Z3 – 1,53 ng/ml. Dokonując porównań pomiędzy poszczególnymi fazami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie – tab. II.
2. Kompleksy trombina-antytrombina TAT. Średnie stężenie TAT w grupie odniesienia wyniosło 7,29 µg/l, natomiast w grupie badanej w fazie Z1 10,27 µg/l, najwyższe było w fazie Z2 i wyniosło 13,25 µg/l, a w Z3 – 8,07 µg/l. Istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ) wykazano pomiędzy następującymi grupami GO-GB, GO-Z1, GO-Z2. Wykazano ją również oceniając rozległość procesu zakrzepowego: zmiany rozległe w fazie ostrej w stosunku do zmian pozakrzepowych ( $p < 0,05$ ) – tab. III.
3. D-dimery. Jednym z markerów oceniających fibrynolizę są D-dimery – produkty degradacji fibryny przez plazminę. Średnie stężenie D-dimerów w grupie odniesienia wyniosło 253,0 µg/l, natomiast w grupach Z1 – 676,6 µg/l, Z2 – 506,1 µg/l, Z3 – 410,9 µg/l. Najwyższe stężenie D-dimerów występuje w fazie ostrej zakrzepicy, a porównanie z grupą odniesienia wykazuje istotność statystyczną ( $p < 0,01$ ). Oceniając rozległość zakrzepicy w zależności od fazy wykazano istotność statystyczną zakrzepicy rozległej w fazach Z1–Z3 ( $p < 0,001$ ), Z2–Z3 ( $p < 0,01$ ) – tab. IV.
4. Kompleksy plazmina-antyplazmina. Średnie stężenie kompleksów PAP, jednego z markerów fibrynolizy, w grupie odniesienia wyniosło 861,5 µg/ml, najwyższe było w fazie ostrej zakrzepicy Z1 – 1212,7 µg/ml. Istotność statystyczną wykazano pomiędzy grupą odniesienia a wszystkimi fazami procesu zakrzepowego, wykazano ją również dokonując porównań między grupami: Z1–Z2 ( $p < 0,05$ ) i Z1–Z3 ( $p < 0,05$ ). Oceniając zależność rozległości w poszczególnych fazach proce-

**Tab. IV. Stężenie (µg/l) produktów degradacji fibryny (D-dimer) przez plazminę w zależności od rozległości procesu zakrzepowego w poszczególnych fazach tego procesu**

D-dimer	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD	CV%	p
GO	82	50	2510	198,5	253,0	371,9	147,0	
badana	94	50	3294	206,5	428,4	578,9	135,1	$p < 0,05$
Z1	19	50	3294	395,0	676,6	796,1	117,7	$p < 0,01$
Z2	21	50	2445	215,0	506,1	662,0	130,8	$p < 0,05$
Z3	54	50	2444	200,0	310,9	410,9	132,2	ns
		Z1-Z2		Z1-Z3		Z2-Z3		
		ns		$p < 0,05$		ns		

Wiek	N	Zakres		Mediana	Średnia	SD	CV%	Porównanie z GO
GO	82	50	2510	198,5	253,0	371,9	147,0	
ograniczona	36	50	2444	200,0	351,3	477,5	135,9	ns
w tym Z1	10	50	1449	280,5	365,5	403,6	110,4	ns
Z2	9	50	419	215,0	244,4	114,3	46,8	ns
Z3	17	50	2444	181,0	399,6	625,7	156,6	ns
rozległa	58	50	3294	213,0	476,3	633,0	132,9	$p < 0,01$
w tym Z1	9	66	3294	690,0	1022,2	993,6	97,2	$p < 0,001$
Z2	12	62	2445	272,5	702,3	830,2	118,2	$p < 0,01$
Z3	37	50	1380	200,0	270,2	263,0	97,3	ns
porównania grup		ograniczona (O)			rozległa (R)			ograniczona – rozległa
		Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	
		ns	ns	ns	ns	$p < 0,001$	$p < 0,01$	



su zakrzepowego wykazano istotność statystyczną dla zmian ograniczonych w fazach Z1–Z3 oraz dla zmian rozległych w fazach Z1–Z2 – tab. V.

## Dyskusja

Żylna choroba zakrzepowa stanowi istotny problem epidemiologiczny na całym świecie [16]. Przy zakrzepicy żył głębokich odmienne znaczenie kliniczne przypisuje się zakrzepicy proksymalnej (segment udowo-biodrowy) i obwodowej, a dotyczy to przede wszystkim większego zagrożenia zatoru tętnicy płucnej w przypadku zakrzepicy proksymalnej. Niepokojące jest to, że pomimo rozwoju współczesnej medycyny nie obserwuje się w ciągu ostatnich 20 lat wyraźnego spadku śmiertelności z powodu zatoru tętnicy płucnej. Istnieje wiele przyczyn tej sytuacji, a podstawową jest

wzrost zachorowalności na choroby żył, a zwłaszcza na zakrzepicę żył głębokich, uważaną obecnie w krajach rozwiniętych za chorobę społeczną.

Od wielu lat trwają poszukiwania laboratoryjnych testów umożliwiających wykrycie zagrożenia zakrzepowego. Testy takie miałyby duże znaczenie kliniczne, gdyż dzięki nim możliwe byłoby np. wyodrębnienie osób, wymagających intensywnej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Duży postęp w ocenie generacji aktywnych czynników krzepnięcia doprowadzającej do tworzenia się trombinu stanowi oznaczenie tzw. peptydów aktywacyjnych, np. peptydu tworzącego się w czasie konwersji protrombinu w trombinę (fragment F1+2). Zgodnie z definicją wprowadzoną przez Bauera i Rosenberga [17], biochemicznym wykładnikiem stanu przedzakrzepowego jest wzrost aktywności czynnika Xa przy prawidłowej lub nieznacznie tylko podwyższonej aktywno-

**Tab. V. Stężenie kompleksów plazmina-antyplazmina ( $\mu\text{g/ml}$ ) w zależności od rozległości procesu zakrzepowego w poszczególnych fazach tego procesu**

PAP	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD	CV%	p
GO	83	199	8082	639,6	861,5	921,4	106,9	
badana	94	170	5556	689,0	830,0	666,0	80,2	p<0,05
Z1	19	443	5556	917,6	1212,7	1130,3	93,2	p<0,05
Z2	21	253	2341	623,3	724,2	448,8	62,0	p<0,05
Z3	54	170	2740	670,6	736,5	450,1	61,1	p<0,05
		Z1-Z2		Z1-Z3		Z2-Z3		
		p<0,05		p<0,05		ns		

Wiek	N	Zakres		Mediana	Średnia	SD	CV%	Porównanie z GO	
GO	83	199	8082	639,6	861,5	921,4	106,9		
ograniczona	36	253	5556	750,4	979,6	910,9	93,0	ns	
w tym Z1	10	443	5556	859,6	1493,0	1515,6	101,5	p<0,05	
Z2	9	253	2341	623,3	883,5	625,0	70,7	ns	
Z3	17	282	1289	723,8	728,5	301,0	41,3	ns	
rozległa	58	170	2740	637,5	737,1	437,5	59,4	ns	
w tym Z1	9	597	1374	917,6	901,2	288,4	32,0	ns	
Z2	12	286	1098	624,3	604,7	213,8	35,4	ns	
Z3	37	170	2740	655,9	740,2	508,0	68,6	ns	
porównania grup		ograniczona (O)			rozległa (R)				
		Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	Z1-Z2	Z1-Z3	Z2-Z3	ograniczona – rozległa	
		ns	p<0,05	ns	p<0,05	ns	ns	Ns	



ści trombiny. Z nowszych badań wynika, że tylko u ok. 25% spośród chorych na trombofilię stwierdzono wzrost stężenia peptydu F1+2. W badaniach przeprowadzonych na grupach kobiet w różnych fazach zakrzepicy nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Oceniając rozległość procesu zakrzepowego w poszczególnych fazach choroby nie uzyskano wartości średniego stężenia wyższego niż w grupie odniesienia.

Nie jest możliwe oznaczenie kluczowego enzymu krzepnięcia – trombiny, gdyż tworzy ona natychmiast kompleks ze swoim inhibitorem – antytrombiną III (-TAT). Intensywność przebiegającej *in vivo* trombinogenezę odzwierciedla pomiar stężenia kompleksów TAT. Kompleksy TAT powstają w wyniku inaktywacji trombiny przez antytrombinę III, są nieodwracalne i stosunkowo szybko usuwane z krążenia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy wątroby. La Capra i wsp. [18] wskazują na kompleks TAT jako najbardziej pewny marker procesu zakrzepowego. Jednak odznacza się on zbyt małą, 40% specyficznością [6], by zająć miejsce skryningowego testu zakrzepicy [19, 20].

W naszym badaniu grupa kobiet z zakrzepicą miała znamienne wyższe poziomy TAT w porównaniu do grupy odniesienia – nie wykazano natomiast zależności poziomów TAT od fazy zakrzepicy. Znamienne wyższy poziom oznaczenia uzyskano w grupie zakrzepic ostrych o znacznej rozległości.

Przebiegająca wewnątrznaczyniowo aktywacja krzepnięcia i fibrynolizy powoduje pojawienie się we krwi szeregu markerów aktywacji hemostazy. Odzwierciedlają one stan czynnościowy komórek śródbłonka naczyniowego, wczesną aktywację krzepnięcia zależną od płytek krwi wewnątrznaczyniową generację trombiny i tworzenie fibryny, oraz aktualny stan układu fibrynolitycznego [6]. Oprócz D-dimeru testem tego typu jest pomiar w osoczu stężenia kompleksów PAP. Wysokie stężenie PAP w połączeniu z wysokimi stężeniami PAI-1 świadczą o wyraźnym upośledzeniu procesów fibrynolitycznych.

W wyniku przebiegającego wieloetapowo procesu proteolitycznej degradacji fibrynogenu i fibryny przez plazminę powstają różne molekuly, określone wspólną nazwą produktów degradacji fibrynogenu i fibryny przez plazminę, gdzie końcowym produktem trawienia fibryny stabilizowanej przez czynnik XIII jest fragment D-d (D-dimer), najmniejszy i bardzo specyficzny produkt

rozpadu włóknika, charakteryzujący się opornym na działanie plazminy wiązaniem krzyżowym  $\gamma\text{-}\gamma$  [21]. Oznaczenie stężenia D-dimerów – markera rozpadu stabilnej fibryny jest elementem wykonywanym po wstępnej ocenie klinicznej. W badaniach ostatnich 10 lat, obejmujących ok. 10 tys. pacjentów potwierdzono jego wiarygodność, jako testu wykluczającego ŻChZZ, jeśli poziom D-dimerów jest niższy niż 500 ng/ml, a we wstępnej ocenie prawdopodobieństwa choroby określa się jako niskie lub średnie –pacjenta można dalej nie diagnozować i odstąpić od leczenia farmakologicznego. U naszych pacjentek średnie stężenie D-dimerów przekraczało zakres wartości referencyjnych we wszystkich fazach choroby, aczkolwiek różnice istotne statystycznie wystąpiły w fazie ostrej.

Proces rozległy w fazie Z1 wykazywał najwyższe stężenie D-dimerów, mniejsze stężenie uzyskano w fazie Z2 w porównaniu z grupą odniesienia, przy czym dla obu faz uzyskano istotność statystyczną. Faza pozakrzepowa jest procesem powolnej stabilizacji uczynionej fibrynolizy i stężenia D-dimerów.

Powstająca w przebiegu aktywacji fibrynolizy plazmina tworzy kompleks z inhibitorem alfa-2-antypłazminą (kompleks PAP). Z badań własnych wynika, że kobiety z rozpoznaną zakrzepicą mają wyraźnie podwyższone poziomy PAP w fazie ostrej procesu zakrzepowego. Dla ograniczonej postaci zakrzepicy różnice statystyczne wykazuje się pomiędzy fazą ostrą a zespołem pozakrzepowym, dla zakrzepicy rozległej pomiędzy fazami ostrą i przewlekłą.

## Wnioski

1. Oznaczenie markerów wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy ujawnia zaburzenia równowagi pomiędzy związkami o działaniu prokoagulacyjnym a naturalnymi antykoagulantami, co jest szczególnie widoczne w ostrej fazie ŻChZZ.
2. Spośród badanych markerów oznaczanie kompleksów D-dimerów i PAP wykazuje najsilniejszy związek zarówno z fazą, jak i z rozległością ŻChZZ.
3. Najmniej przydatnym markerem dla oceny fazy i rozległości zakrzepicy okazał się natomiast F1+2.
4. Analizowane testy laboratoryjne nie pozwalają na wiarygodne zróżnicowanie fazy zakrzepicy przewlekłej i zmian pozakrzepowych.

## Summary

*In 97 women with ultrasonographically diagnosed venous thromboembolism (VTE) some activation markers of coagulation and fibrinolysis systems were under evaluation – then correlation with different VTE stages was estimated. The strongest correlation with the phase and extension of VTE was found in case of D-dimer and PAP, the weakest one in case of F1+2. The above laboratory tests did not allow to differentiate choronic phase of VTE from postthrombotic lesions.*

**Key words:** venous thromboembolism, coagulation, fibrinolysis, ultrasonography



## Piśmiennictwo

1. Sawicka B. *Zachowanie się inhibitora plazminogenu (PAI-1), stężenie plazminogenu oraz aktywności fibrynolitycznej we frakcji euglobulinowej osocza w niestabilnej chorobie wieńcowej i zawale mięśnia sercowego*. *Diagn Lab* 1999; 35: 465.
2. Sawicka B. *Przeciwzakrzepowe i prozakrzepowe działanie układu hemostazy, implikacje kliniczne zaburzeń*. *Bio-ksel*. 5-6.
3. Sawicka B. *Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, aspekty kliniczne laboratoryjne i diagnostyczne*. *Post Nauk Med* 2000; t. XIII: 3, 40.
4. Rosendaal F. *Factor V Leiden increases the risk of myocardial infarction in young women*. *Blood* 1997; 89: 2817.
5. Rosendaal F. *Trombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis*. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1.
6. Rollins DL, Semrow CM, Friedell ML, Lloyd WE, Buchbinder D. *Origin of deep vein thrombi in an ambulatory population*. *Am J Surg* 1988; 156: 122-5.
7. Kreisel J. *Obraz choroby zakrzepowo-zatorowej żył biodrowych i żyły głównej dolnej w tomografii komputerowej z opcją spiralną*. Rozprawa doktorska. Łódź 1998.
8. Łopaciuk S. *Trombofilia. Zakrzepy i zatory*. PZWL, Warszawa 1996, 55-755.
9. Filipecki i wsp. *Epidemiologia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych*. *Med Dypł* 1996; 4: 2-4.
10. Rykowski H. *Choroby naczyń*. PZWL, Warszawa 1990: 500-32.
11. Thomas ML. *Phlebography*. *Arch Surg* 1972; 104: 145-51.
12. de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Levi M. *Deep vein thrombosis in obstetric patients: diagnosis and risk factors*. *Thromb Haemost* 1992; 67: 4-7.
13. Rone-Poulenc-Rorer. *Podstawy pierwotnej profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych*. Warszawa 1995.
14. Stefańczyk L. *Znaczenie kliniczne kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej w diagnostyce i ocenie przebiegu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych*. Praca na stopień doktora habilitowanego. Łódź, 1997.
15. Załoga K. *Choroby żył kończyn dolnych*. PZWL, Warszawa 1986; 42-142.
16. Hoffman M, Manroe III DM. *A cell-based model of haemostasis*. *Thromb Haemost* 2001; 86: 958-61.
17. Zawilska K. *Markery wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia*. *Acta Haematol Pol* 1994; 2: S27-31.
18. La Capra S, Arkel YS, Ku DH, et al. *The use of thrombus precursor protein, D-dimer, prothrombin fragment F1+2, and thrombin-antithrombin in the exclusion of proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. *Blood Coagul Fibrynol* 2000; 11: 371.
19. Zekanowska E, Rosc D, Kotschy M, Wiśniewski E. *Kompleks trombina-antytrombina III (TAT) jako marker procesu trombinogenezы In vivo w stanach fizjologicznych i patologicznych wybranych chorobach*. *Diagn Lab* 1996; 32: 665-71.
20. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. *Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up 165 liver cirrhotic patients*. *Hepatology* 1995; 22: 96-100.
21. Jastrzębska M. *Znaczenie D-dimerów w diagnostyce zaburzeń hemostazy*. *Bio-Merieux Polska*. Warszawa, 1998.

## Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Ludomir Stefańczyk**  
Zakład Radiologii-Diagnostyki Obrazowej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22  
91-159 Łódź  
Tel. +48 42 678 67 34

