

УДК 616.005.-08:616.153.96:616.12-008.331.1:616.127-005.4

© Л.А. Федотова, В.Н. Зорин, М.Ю. Пластун, 2013.

ГЕМОСТАЗ, ФИБРИНОЛИЗ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л.А. Федотова, В.Н. Зорин, М.Ю. Пластун

Кафедра пропедевтики внутренней медицины (зав. кафедрой — проф. Е.С. Крутиков), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г.Симферополь.

HAEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN ISCHAEMIC HEART DISEASE AND HYPERTENSION
L.A. Fedotova, V.N. Zorin, M.Yu. Plastun

SUMMARY

According to modern concepts, one of the main mechanisms of onset and development of ischemia is destabilisation of haemovascular haemostasis. Such patients are also observed to have inhibition of both fermentative and non-fermentative fibrinolysis, which correlates with severity of clinical manifestations of the disease. A considerable number of complications of hypertension are conditions leading to thrombosis of various locations and causing, first of all, damage to the cerebral circulation and myocardial infarction. Hypertension has been proved to be accompanied by impaired blood rheology. Sex hormones seem to play a certain role in causing changes in functioning of anticoagulant and fibrinolytic blood systems in patients with hypertension.

ГЕМОСТАЗ, ФІБРИНОЛІЗ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
Л.О. Федотова, В.М. Зорін, М.Ю. Пластун

РЕЗЮМЕ

Згідно сучасним представленням, одним із основних механізмів розвитку і прогресування ІХС являється дестабілізація гемоваскулярного гемостазу. У хворих ІХС відмічається пригнічення як ферментативного, так і неферментного фібринолізу, яке корелювало з важкістю клінічних проявів захворювання. Значну частину ускладнень гіпертонічної хвороби складають стани, що призводять до тромбозу різної локалізації та викликають в першу чергу порушення мозкового кровообігу та інфаркт міокарду. Доведено, що артеріальна гіпертензія супроводжується порушенням реологічних властивостей крові. Певну роль в формуванні змін у функціонуванні протизгортаючої і фібринолітичної систем крові у хворих гіпертонічною хворобою, очевидно, грають статеві гормони.

Ключевые слова: гемостаз, фибринолиз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов развития и прогрессирования ИБС является дестабилизация гемоваскулярного гемостаза. Нарушение функционального состояния эндотелия, повышение агрегационной активности тромбоцитов, вязкости крови играет роль триггера развития ИБС, обуславливая тяжесть течения и прогноз заболевания [14,25].

У здоровых лиц пожилого возраста наряду с умеренной хронической активацией системы свертывания крови происходит компенсаторное увеличение интенсивности фибринолиза. У больных ИБС выраженная гиперкоагуляция крови сопровождается депрессией фибринолитической системы, что приводит к дисбалансу коагуляции и фибринолиза. Последнее существенно увеличивает риск развития тромботических осложнений [13].

Снижение фибринолитической активности крови для больных ИБС характерно в ночные и ранние утренние часы [21].

У больных ИБС отмечается угнетение как ферментативного, так и неферментного фибринолиза,

которое коррелировало с тяжестью клинических проявлений заболевания [1,23].

Снижение антикоагулянтной активности крови и угнетение фибринолиза вследствие повышения содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов, в том числе быстрого действия, отмечается у большинства больных с хронической коронарной недостаточностью вследствие выраженного атеросклеротического поражения венечных артерий сердца независимо от наличия синдрома артериальной гипертензии. Гиперкоагуляция крови и повышение фибринолиза как компенсаторная реакция наблюдались у вышеуказанных больных в 8-39% и 1-14% случаев соответственно. У отдельных больных повышение фибринолиза почти в 2 раза превысило норму и тесно связано с увеличением активности кровяного активатора плазминогена. Есть основания полагать, что это следовые реакции умеренной гиперкоагуляции крови, в ответ на которую для поддержания гемостатического равновесия вслед за высвобождением из сосудистого русла тромбoplastических субстанций происходит выброс активато-

ров плазминогена с образованием пламина и повышением фибринолиза. Эта реакция не быстротечна и имеет определенную экспозицию, несмотря на то, что в ответ на образование пламина в крови нарастало содержание антиплазминов. Вместе с тем резервные возможности фибринолитической системы крови при хронической коронарной недостаточности сохранены лишь у части больных, у большинства же они снижены. У одних больных это связано с истощением компенсаторно-приспособительных реакций, у других угнетение фибринолиза происходило вследствие нарастания ингибиторного потенциала крови, блокирующего фибринолитический процесс [6].

Тем не менее, иногда активность пламина у больных стенокардией достоверно выше, чем у здоровых людей. Наиболее резко активность этого эффекторного фермента возрастает во время болевого приступа. Но все-таки необходимо отметить, что при хронических формах ишемической болезни сердца преобладают процессы инактивации пламина, над реакциями его образования [17].

Изменение параметров фибринолитической системы свидетельствует о реакции всего эндотелия и не несет информации о ближайшем прогнозе заболевания. Системное повышение ингибитора активатора плазминогена не эквивалентно активации местных процессов свертывания крови, равно как и увеличение продукции активатора плазминогена не свидетельствует об усилении местного фибринолиза [8].

Определение общей фибринолитической активности крови не дает существенной информации, поскольку этот показатель снижен не только у больных ИБС, но и здоровых людей вследствие наличия прочной связи пламина с антиплазминами [16].

Почти у всех больных ИБС имеются те или иные нарушения гемостаза. Однако оценка эффективности лечения возможна только в динамике [9].

Известно, что диагностическая и прогностическая ценность выбранных показателей активности системы гемостаза доказана в клинических исследованиях. Так, повышенный уровень Д-димера, очевидно, как признак избыточного фибринообразования, был связан с риском развития инфаркта миокарда у здоровых людей. У больных, госпитализированных с болью в грудной клетке, содержание Д-димера > 500 мкг/л при поступлении было независимо связано с наличием инфаркта миокарда.

Высокое содержание ИАП находят в артериях, поражённых атеросклерозом. Считается, что именно избыток ИАП ответственен за пониженную фибринолитическую активность и ведёт к протромботическим изменениям. Имеются данные о связи между повышенным содержанием ИАП и развитием ОКС, а также между высоким уровнем ИАП и увеличением частоты ишемических событий у больных инфарктом миокарда. Сообщалось о повышении уровня ИАП и при ОКС без подъёма сегмента ST

[20], однако данных о том, что содержание или активность ИАП связаны с исходами у этой категории больных, нет. Пониженная активность ТАП у больных нестабильной стенокардией предшествовала развитию инфаркта миокарда при краткосрочном наблюдении. Однако существуют данные, что повышенное содержание ТАП у больных с нестабильной и стабильной стенокардией связано с худшим течением болезни. Считается, что повышенный уровень ТАП в этой ситуации отражает активацию фибринолитической системы крови в ответ на избыточное образование фибрина при тромбозе.

Система фибринолиза у пожилых людей имеет неблагоприятные для течения ОКС особенности. Показано, что у людей старше 75 лет уровень плазминогена ниже, чем у людей более молодого возраста. Неоднократно продемонстрирована прямая связь возраста с увеличением времени зуглобулинового лизиса; основным объяснением этой связи является возрастное повышение содержания главного ингибитора системы фибринолиза – ИАП. Кроме того, сообщается о прямой связи с возрастом содержания Д-димера, комплекса плазмин-альфа2-антиплазмин и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза.

У больных ИБС повышено содержание растворимого фибрина и снижено содержание антитромбина III, что подтверждает повышенную активность системы свертывания крови. Указанные изменения отмечаются стойкостью и существенно не изменяются в процессе лечения. Количество продуктов деградации фибриноген-фибрина в крови у данного контингента больных меняются незначительно [18].

У больных ИБС отмечается повышение уровня фибриногена и РФМК, что свидетельствует о риске тромботических осложнений при этом заболевании сердца [17].

Уровень ФГ влияет на гемостаз, реологические свойства крови и агрегационную способность тромбоцитов. Вероятность клинической ремиссии ИБС наиболее высока у больных с относительно более низкими значениями фибриногена в плазме [11].

В ряде исследований установлено, что повышенные уровни фибриногена и VII фактора являются независимыми факторами риска ИБС вместе с повышенным содержанием холестерина, артериальной гипертензией, курением и т. Д. [29,30].

У больных с впервые возникшей стенокардией при многофакторном анализе была найдена связь уровня ФГ с развитием клинической ремиссии ИБС. При этом вероятность ремиссии была тем выше, чем ниже был исходный уровень ФГ.

У больных с высоким риском осложнений ИБС регитрировались активация фибринолиза, о чем свидетельствовало повышение активности тканевого активатора плазминогена [3,8].

Показатели активности протромбина, проакце-

лерина и проконвертина у большинства пациентов с хроническими формами ИБС не отличались от таковых у здоровых лиц [17]. Снижение содержания самого мощного природного антикоагулянта в крови у больных ИБС регистрируется в 72,2% случаев, повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена – в 96% [19].

При исследованиях уровня фибриногена при ГБ выявлены противоречивые данные. В ряде эпидемиологических исследований была обнаружена достоверная положительная корреляция его с показателями АД. В то же время другими исследователями связь уровня фибриногена с показателями АД не была выявлена [31]. Также нет единого мнения по поводу различий этого показателя у мужчин и у женщин. Таким образом, по-видимому, фибриноген не является независимым предиктором повышения АД.

Доказано, что артериальная гипертензия сопровождается нарушением реологических свойств крови. При этом существует прямая корреляционная связь между уровнем артериального давления и степенью гипервязкого синдрома [1]. В ряде исследований отмечается усиление агрегационной способности тромбоцитов у больных ГБ [28]. Наблюдаемая при активации тромбоцитов гиперпродукция тромбоксана A_2 (TxA_2) рассматривается как существенный фактор, инициирующий артериальную гипертензию. Немаловажным в данной ситуации является то, что в процессе активации тромбоцитов выделяются медиаторы, повышающие риск тромботических осложнений. Роль триггеров вышеуказанной биологической реакции отводится другим биологически активным веществам, среди которых присутствует и такой эффекторный фермент коагуляционного каскада как тромбин [2]. Говоря о коагуляционном каскаде необходимо контролировать повышение активности в условиях артериальной гипертензии большинства факторов свертывания- фибриногена, антигемофильного глобулина, проконвертина, фактора Кристмаса, Хагемана и Виллебранта [22]. Немногочисленные данные относительно возможностей коагуляционной системы у больных ГБ в ряде случаев противоречивы. Если положительная корреляция уровня антитромбина III с показателями артериального давления некоторыми авторами считается доказанной, то активность отдельных компонентов системы протеина С при гипертонической болезни трактуется неоднозначно, так М.С. Woodward описал повышение уровня протеина С и протеина S у пациентов с артериальной гипертензией, М.С. Penka не обнаружил подобных изменений у пациентов с начальной стадией гипертонической болезни, а С. Koczeko наблюдал обратную зависимость [31]. Определённое разночтение наблюдается и при оценке активности системы фибринолиза у больных, страдающих ГБ. В частности, связанное, по их мнению, с гиперкатехоламинемией, реализующейся в адреномиметический

эффект в силу отсутствия выраженного атеросклеротического поражения сосудов. Другие, напротив, приводят аргументацию в пользу ингибирования реакций, обеспечивающих фибринолиз [4,5].

Определенную роль в формировании изменений в функционировании противосвертывающей и фибринолитической систем крови у больных гипертонической болезнью, по-видимому, играют половые гормоны. Так, G. Nordby с соавт. показали, что у больных гипертонической болезнью женщин, находящихся в пременопаузе, регистрируется достоверное повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) в сочетании со снижением уровня эстрадиола в сравнении с сопоставимой по возрасту группой здоровых женщин. G. B. Phillips с соавт. описали повышение уровня ИТАП-1 у мужчин больных гипертонической болезнью, коррелирующее со сниженным уровнем тестостерона в сыроворотке [26,27].

Значительную часть осложнений гипертонической болезни составляют состояния, приводящие к тромбозу различной локализации и вызывающие в первую очередь нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. На протяжении многих лет основное место в изучении артериальной гипертензии отводилось исследованию гемодинамики. Очевидно, что контроль за АД – это важный, но не единственный фактор, который следует учитывать. При диагностике и лечении артериальной гипертензии все большее значение уделяется так называемым метаболическим факторам риска, к числу которых относят систему свертывания крови и фибринолиз. За последние годы ситуация изменилась: появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при гипертонической болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология) / Андреев Г.В.-М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. - С. 249-352.
2. Антонов В.Ф. Биофизика мембран / В.Ф. Антонов // Соросовский образовательный журнал. - 1996. - №6. - С. 4-12.
3. Изменение показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией на фоне терапии милдронатом / Балуда М.В. [и др]. - Рос.кадиол. журнал. - 2007. - №4. - С. 48-50.
4. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот // М.: Ньюдиамед^2001. – 280 с.
5. Бисярина В.П. Артериальные сосуды и возраст / В.П. Бисярина, В.М. Яковлев, П.Я. Кукса // М.: Медицина^ 1992. - 224 с.
6. Грицюк А.И. Компенсаторные приспособительные реакции свертывающей и фибринолитической систем крови при основных сердечно-сосудистых заболеваниях / Врач.дело. - 1976. - №1. - С. 15-20.

7. Нестабильная стенокардия: тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, протеин С и другие факторы фибринолитической системы крови / Затеищikov Д.А. [и др.]. - Кардиология. - 1991. - №4. - С. 36-39.
8. Прогностическое значение факторов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца / Затеищikov Д.А. [и др.]. - Кардиология. - 1993. - №3. - С. 8-11.
9. Диагностика и коррекция гемореологических нарушений у больных ишемической болезнью сердца на госпитальном этапе / Зорин В.Н. [и др.]. - Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды КГМУ им. С.И.Георгиевского.-Симферополь, 2004.-Т. 140. - С. 29-31.
10. Каменев В.Ф. Имунная и фибринолитическая системы при сердечной недостаточности, развившейся на фоне кардиального атеросклероза / В.Ф.Каменев, В.В.Килесса // Лікарська справа. – 1997. - №4. - С64-67.
11. Качалков Д.В. Впервые возникшая стенокардия: роль фибриногена в прогнозировании клинической ремиссии в течение 1-1,5 лет наблюдений / Д.В.Качалков, Н.А.Грацианский // Кардиология. - 1993. - №3. - С. 16-18.
12. Килесса В.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в развитии системной гиперкоагуляции и фибринолиза / В.В.Килесса // Таврический медико-биологический вестник. - 2003. - Т.6, №1. - С. 66-72.
13. Коркушко О.В. Фибринолитическая система крови у здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / О.В.Коркушко, А.Н.Коваленко // Тер. архив. - 1980. - №8. - С. 15-19.
14. Лишнеvская В.Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС старших возрастных групп / В.Ю.Лишнеvская // Укр. терапевтический журнал. - 2004. - №1. - С. 98-103.
15. Лишнеvская В.Ю. Особенности системы гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / В.Ю.Лишнеvская, Е.В.Покрова // Проблемы старения и долголетия. - 2009. - №1. - С. 121-125.
17. Лукомский В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз при ишемической болезни сердца / В.А.Лукомский, Ю.Б.Белоусов // Кардиология. - 1971. - №1. - С. 5-10.
18. Фибринолитическая система крови у больных ишемической болезнью сердца / Люсов В.А. [и др.]. - Кардиология. - 1973. - №6. - С. 12-18.
19. Панченко В.М. Содержание антитромбина III, фибриногена, продуктов его деградации, растворимого фибрина в крови и компонентов фибринолитической системы в моче у больных ишемической болезнью сердца / В.М.Панченко, Г.В.Андрееvко, А.В.Подорольская, В.М.Басендзе // Клин.мед. - 1977. - №1. - С.25-31.
20. Салалиддинов З.С. Изучение нарушения в системе фибринолиза и микроциркуляторного русла в эпидемиологических исследованиях в плане профилактики ИБС / З.С.Салалиддинов, И.И.Сайфитдинов, Т.А.Бекиров // XIX Всесоюзный съезд терапевтов: тез. докл. – М: Медицина, 1987. - С. 80-81.
21. Скутницкая Л.Ю. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ у больных старческого возраста: рандомизированное сравнение влияния нефракционированного гепарина и фондапаринукса на показатели фибринолиза. / Л.Ю.Скутницкая, О.В.Аверков, Ж.Д.Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. - 2010. – Т.19(4). - С. 23-29.
22. Селиверстова Г.П. Ритм суточных колебаний некоторых показателей липидного обмена и системы фибринолиза при ишемической болезни сердца / Г.П.Селиверстова, И.Е.Оранский // Кардиология. - 1978. - №2. - С. 130-132.
23. Соколов У.И. Влияние фактора Виллебранта и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / У.И.Соколов, Т.И.Гришина, С.Р.Штин // Кардиология. - Т.53. - №3. - 2013. - С.25-30.
24. Сюрин А.А. Фибринолиз и микроциркуляция при ишемической болезни сердца / А.А.Сюрин, А.М.Братчик, Е.И.Аникин, В.С.Скоробацкий // Физиология и патология систем крови и кровообращения: труды Крымского медицинского института. – Симферополь, 1985. - Т.108. - С. 87-90.
25. Шелег В.А. Причины снижения фибринолитической активности у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца / В.А.Шелег, В.В.Килесса // Таврический медико-биологический вестник. - 2000. - Т.3, №2. - С. 138-140.