

УДК: 616.12-005.1/4-008.331-036

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В АТЕРОГЕНЕЗЕ И В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Воробьев В.Б., Ускова Т.В., Бехтерева Н.А., Славный П.П.
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

В данной статье освещены результаты исследования по изучению взаимосвязи нарушений гемостаза с процессами атерогенеза у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Описаны явления вязкого метаморфоза тромбоцитов, изменения трансмембранного транспорта ионов кальция, состояние активности факторов неферментативного фибринолиза по мере прогрессирования стенокардии напряжения.

Анализ характера заболеваемости, проведенный одновременно во многих странах, показал значительное увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ). Отчет о здоровье в мире, сделанный по заказу Всемирного банка [6], показал, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти почти в 30% случаев. Повышенным артериальным давлением страдает каждый пятый житель нашей планеты, а в России, по некоторым данным, каждый третий. Заболеваемость гипертонической болезнью имеет постоянную тенденцию к росту, а следовательно растет количество осложнений данной патологии, таких как инсульт и инфаркт миокарда. Так, в 60-е годы прошлого столетия повышенное АД регистрировалось у 29,8% взрослого населения, а в 90-е годы – у 32,2% (Оганов Р. Г., 1998). Ишемическую болезнь сердца называют «болезнью № 1» - она стоит первой в списке причин смерти в развитых странах. По статистике Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от первичного инфаркта миокарда умирают 25% больных, от повторного - 50%. Становится ясным, насколько увеличивается риск развития осложнений, включая летальные исходы, при сочетании ГБ и ИБС. Перечисленные выше факты и обусловили целесообразность нашего исследования.

Целью исследования явилось установление роли нарушений гемостаза в атерогенезе и патогенезе гипертонической болезни и ишемической болезни сердца

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 56 больных ГБ II стадии, 2-3 степени, высокого риска и ИБС, стенокардией напряжения I функционального класса (ФК); 121 больной ГБ II стадии, 2-3 степени, высокого риска и ИБС, стенокардией напряжения II ФК; 88 больных ГБ II стадии, 2-3 степени, высокого риска и ИБС, стенокардией напряжения III ФК;

60 больных ГБ II стадии, 2-3 степени, высокого риска и ИБС, стенокардией напряжения IV ФК; 20 практически здоровых людей.

Изучение гемостаза проводилось с помощью метода дифференцированной электрокоагулографии [1,2]. Исследовалась цельная венозная кровь, тромбоцитарная плазма, бестромбоцитарная плазма больных и здоровых людей.

Общие и биохимические показатели крови исследовались по общепринятым методикам.

Аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза в сыворотке крови определялись с помощью реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (Райтмана-Френкеля).

Содержание кальция в тромбоцитарной и бестромбоцитарной плазме определялось на фотоэлектрокалориметре КФК 2МП реактивами фирмы LASEMA, Чехия.

Активность гидроперекисей липидов определялась по методике, разработанной Гавриловым В.Б. и Мишкорудиной М.И. (1983г.).

Содержание тромбоксанов определялись по методике, разработанной Воробьевым В.Б. (Заявка на изобретение № 3854788/14).

Содержание гепарин-фибриногена определялись по методике, разработанной Воробьевым В.Б. (авторское свидетельство на изобретение № 1367693).

Содержание β -2-микроглобулина определялось с помощью радионуклидных наборов (β -2-Micro).

Содержание антиплазмина и ингибиторов активации плазминогена определялось по Astrup T., Kowalski E., Lassen M. в модификации Грицюка А.И. (1969г.).

Обсуждение результатов исследования.

Нарушения гемостаза, ведущие к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнениям у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, тесно кор-

релируют с изменениями некоторых биохимических и общих показателей крови.

По данным дифференцированной электрокоагулографии во всех фракциях крови наблюдались явления гипертромбинемии.

У больных ГБ и стенокардией напряжения I ФК подтверждением тромбофилии являлась перекачка ионов кальция из тромбоцитов в окружающую плазму (кальций в тромбоцитарной плазме $1,55 \pm 0,05$ ммоль/л, в бестромбоцитарной плазме $1,7 \pm 0,05$ ммоль/л). На развитие тромбофилических процессов указывало явление вязкого метаморфоза тромбоцитов, что подтверждалось увеличением содержания тромбоксанов по сравнению с нормой ($36,47 \pm 1,58$ условных единиц (у.е.) и $24,12 \pm 1,15$ у.е. соответственно, $p < 0,05$). Процессы тромбофилии должны были частично компенсироваться. Это происходило за счет увеличения содержания гепарин-фибриногена у наших больных в 7 раз. Увеличение содержания антиплазмина $32,6 \pm 3,8$ г/л и ингибиторов активации плазминогена $13,1 \pm 1,89$ г/л у больных при отсутствии таковых у практически здоровых людей являлось свидетельством процессов активного разрушения эндотелиоцитов. В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз, а также служит субстратом для процессов атерогенеза [3,4,5,7]. Снижение уровня β -липопротеидов у данной группы пациентов в 1,7 раз по сравнению со здоровыми людьми в бестромбоцитарной плазме могло указывать на активную миграцию этих модифицированных силовыми кислотами липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальные зоны артериального дерева, где и осуществлялся атерогенез. В процессах повреждения эндотелиальной стенки сосудов также участвовали гидроперекиси липидов, активность которых достигала $3,18 \pm 0,08$ диеновых конъюгатов - у больных и $2,18 \pm 0,02$ диеновых конъюгатов - у здоровых людей, $p < 0,001$. Подтверждением текущего атерогенеза являлась и миграция моноцитов из крови в зоны формирования атеросклеротических бляшек. И действительно, у наших больных количество моноцитов в циркулирующей крови снижалось до $0,37 \pm 0,084 \times 10^9$ /л, при норме $0,497 \pm 0,05 \times 10^9$ /л. Таким образом, у данной группы больных мы могли наблюдать факты, указывавшие на процессы повреждения эндотелиальной стенки сосудов с последующими процессами атерогенеза и агрегацией тромбоцитов. У больных ГБ и стенокардией напряжения II ФК повышение фибринолитической активности проходило вероятнее всего за счет активизации ферментативного фибринолиза. Его факторы явля-

ются весьма агрессивными к фосфолипидным мембранам клеток. Данное агрессивное воздействие вплоть до разрушения фосфолипидных мембран кардиомиоцитов и эритроцитов должно было приводить к повышению их проницаемости. Результатом этого явилось увеличение показателей аланинаминотрансфераз (АлАТ) на 30% и аспаратаминотрансфераз (АсАТ) в 2 раза у больных по сравнению с нормой, а также увеличение содержания общего билирубина на 27%, которое тесно коррелировало с одновременным снижением гемоглобина ($135,8$ г/л - у больных и 144 г/л - у здоровых людей) и эритроцитов ($4,08 \times 10^{12}$ /л - у больных и $4,52 \times 10^{12}$ /л - у здоровых людей). Подтверждением тромбофилии у данных больных служило увеличение ионов кальция в бестромбоцитарной плазме по сравнению с тромбоцитарной ($1,85 \pm 0,05$ ммоль/л и $1,65 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно), а также увеличение активности тромбоксанов по сравнению с аналогичным показателем у здоровых людей ($34,19 \pm 0,67$ у.е. и $24,12 \pm 1,15$ у.е. соответственно, $p < 0,05$) Увеличение содержания освобожденного β -2-микроглобулина ($2,42 \pm 0,34$ нг/л-у больных и $2,12 \pm 0,53$ нг/л-у здоровых людей) свидетельствовало об активном митозе фибробластов в зонах атерогенеза. В ответ на тромбофилию у больных данной группы наблюдалось увеличение гепарин-фибриногена в 8 раз. Выраженное содержание антиплазмина $21,3 \pm 3,2$ г/л и ингибиторов активации плазминогена $14,0 \pm 2,8$ г/л у больных при отсутствии их в норме являлось свидетельством процессов активного разрушения эндотелиоцитов. Повреждение эндотелия вызывалось гидроперекисями липидов, активность которых составила $2,97 \pm 0,08$ диеновых конъюгатов - у больных данной группы и $2,18 \pm 0,02$ диеновых конъюгатов - у здоровых людей, $p < 0,001$). Кроме того, имелась активная транспортировка ЛПНП из тромбоцитарной и бестромбоцитарной плазмы к поврежденному эндотелию в зоны артериального дерева, где осуществлялся атерогенез. Об этом свидетельствовало снижение уровня ЛПНП в тромбоцитарной плазме по сравнению с нормой ($37,5 \pm 9,75$ у.е. и $41,6 \pm 7,25$ у.е. соответственно) и бестромбоцитарной плазме ($38,55 \pm 10,1$ у.е. - у больных и $47,5 \pm 6,41$ у.е. - у здоровых). И как следствие выраженного процесса повреждения эндотелия с последующими ответными реакциями явилось снижение уровня моноцитов у наших больных (у больных $0,336 \pm 0,08 \times 10^9$ /л и у здоровых $0,497 \pm 0,05 \times 10^9$ /л). Моноциты, захватывая модифицированные ЛПНП и холестерин, через поврежденный эндотелий мигрируют в субэндотелиальные зоны, где превращаются в «пенистые клетки». Последние являются важнейшим субстратом

атероматозных бляшек. Таким образом, у больных данной группы наблюдалась тромбофилия, которая запускала механизмы патофизиологических ответных реакций с их повреждающим действием на эндотелий и процессами атерогенеза. У больных ГБ и стенокардией напряжения III ФК имела выраженная тенденция к развитию тромбофилии с ответными патофизиологическими реакциями неферментативного фибринолиза, на которые указывало увеличение гепарин-фибриногена в 8 раз. Выраженное повышение антиплазмина- $21,8 \pm 3,3$ г/л и ингибиторов активации пламиногена- $8,9 \pm 1,6$ г/л у больных этой группы при отсутствии их в норме являлось свидетельством процессов активного разрушения эндотелиоцитов. Подтверждением повреждения фосфолипидных мембран кардиомиоцитов факторами неферментативного фибринолиза и увеличением их проницаемости явилось увеличение в крови больных показателей АлАТ на 20% и АсАТ на 32% по сравнению с нормой, увеличение содержания общего билирубина с одновременным уменьшением содержания гемоглобина (135 г/л-у больных и 144 г/л-у здоровых людей) и эритроцитов ($3,86 \times 10^{12}$ /л - у больных и $4,52 \times 10^{12}$ /л - у здоровых людей). В повреждении эндотелия участвовали гидроперекиси липидов, активность которых составила $3,41 \pm 0,04$ диеновых коньюгатов - у больных и $2,18 \pm 0,02$ диеновых коньюгатов - у здоровых людей, $p < 0,001$. Учитывая, что процесс тромбообразования является ответной патофизиологической реакцией на повреждение эндотелия и образования атероматозной бляшки, можно предположить, что процесс формирования самой бляшки у данной группы больных подходил к завершению. Об этом свидетельствовал практически одинаковый уровень ЛПНП в тромбоцитарной плазме больных и здоровых людей ($41,75 \pm 2,05$ у.е. и $41,6 \pm 3,75$ у.е. соответственно) и небольшое снижение ЛПНП в бестромбоцитарной плазме ($42,75 \pm 5,65$ у.е. по сравнению со здоровыми - $47,5 \pm 8,29$ у.е.). Кроме того, был выявлен факт прекращения миграции моноцитов в зоны формирования атеросклеротических бляшек. Таким образом, у больных данной группы тенденция развития тромбофилии мощно компенсировалась реакциями неферментативного фибринолиза. У больных ГБ и стенокардией напряжения IV ФК мы наблюдали следующие процессы. Повышение фибринолитической активности у наших пациентов проходило преимущественно за счет активации неферментативного фибринолиза, факторы которого оказывают агрессивное воздействие на фосфолипидные мембраны кардиомиоцитов, а это в свою очередь привело к повышению проницаемости этих мембран. В результате мы на-

блюдали увеличение в крови наших больных показателей АлАТ на 50% и АсАТ в 1,7 раза по сравнению с нормой. Увеличение содержания общего билирубина с одновременным уменьшением содержания гемоглобина ($132,3$ г/л-у больных и 144 г/л-у здоровых людей) и эритроцитов ($3,16 \times 10^{12}$ /л - у больных и $4,52 \times 10^{12}$ /л - у здоровых людей) являлось следствием повышения проницаемости и повреждения фосфолипидных мембран эритроцитов. Компенсацией на тромбообразование являлось увеличение содержания гепарин-фибриногена в 7 раз. Выраженное содержание антиплазмина- $24,1 \pm 3,3$ г/л и ингибиторов активации пламиногена- $7,1 \pm 1,7$ г/л у наших пациентов при отсутствии их в норме являлось свидетельством процессов активного разрушения эндотелиоцитов. Также мы наблюдали практически одинаковое содержание ионов кальция в тромбоцитарной и бестромбоцитарной плазмах ($1,8 \pm 0,1$ ммоль/л и $1,85 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно) и падение содержания ЛПНП в тромбоцитарной плазме до $32,75 \pm 2,15$ у.е. при норме $41,6 \pm 3,28$ у.е. Это свидетельствовало о завершающихся процессах вязкого метаморфоза тромбоцитов. Кроме того, был выявлен факт прекращения миграции моноцитов в зоны формирования атеросклеротических бляшек, что свидетельствовало о завершении процессов атерогенеза у данной группы пациентов.

Выводы:

1. Дифференцированная электрокоагулография позволяет на современном уровне высоко достоверно оценить роль участия форменных элементов крови и плазменных факторов гемостаза в процессах атерогенеза и патогенеза гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.
2. Гипертромбинемия, прогрессирующая по мере развития стенокардии напряжения, провоцирует интенсивный синтез тромбоксанов, которые в процессе быстрого своего разрушения образуют гидроперекиси липидов. Последние, являясь крайне выраженными агрессорами, разрушают эндотелиальные и субэндотелиальные слои артериального дерева, способствуя в дальнейшем проникновению данные зоны факторов атерогенеза.
3. По мере прогрессирования стенокардии напряжения гипертромбинемия провоцирует тромбофилию.
4. Максимально выраженные повреждения эндотелия сосудов гидроперекисями липидов и факторами неферментативного фибринолиза, проникновение ЛПНП в субэндотелий, инициированная гипертромбинемией миграция моноцитов в зоны формирования атеросклеротической

бляшки наблюдаются с I по II ФК и полностью прекращаются в IV ФК стенокардии напряжения.

5. Вызванные гипертромбинемией явления вязкого метаморфоза тромбоцитов и активизация в тромбоцитах трансмембранного ионного кальциевого потока инициируют синтез и экскрецию тромбоксанов. Данные процессы достигают максимума во II ФК, снижаются в III ФК и полностью прекращаются в IV ФК стенокардии напряжения, что указывает на истощение запаса арахидоновых кислот в тромбоцитах. Истощение арахидоновых кислот в альфа гранулах тромбоцитов создают тенденцию к коагулопатии потребления.

Литература:

1. Воробьев В.Б. «Новые приемы анализа состояния гемостаза с использованием приоритетных методов расшифровки электрокоагулограмм». // Актуальные вопросы кардиологии.- Ростов-на-Дону. РостГМУ.1996. С.50-54.
2. Воробьев В.Б. // Физиология гемостаза. Монография. Ростов-на-Дону: Издательский дом «Проф-Пресс»,2004.-192с.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. «Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности». // Русский медицинский журнал.-2002.-Т10.-№1.-С.12-15.
4. Hetland O, Knudsen A, Dickstein K, Nilsen DW. Characteristics and prognostic impact of plasma fibrin monomer (soluble fibrin) in patients with coronary artery disease. // Blood Coagul Fibrinolysis.-2002.-Jun; 13(4).-pp.301-8.
5. Hilberg T, Prasa D, Sturzebecher J, Glaser D, Schneider K, Gabriel HH. Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise. // Thromb Res.-2003.-Mar 15; 109(5-6).-pp. 217-7.
6. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.-Harvard.- Harvard School of Public Health, on behalf of the WHO and the World Bank.-1996.
7. Ries UJ, Priepke HW, Huel NH, Handschuh S, Mihm G, Stassen JM, Wienen W, Nar H. Antithrombotic agents. // Bioorg Med Chem Lett.-2003.-Jul 21;13(14).-pp. 2297-302.

The role of the infringements of the hemostasis in atherogenesis and in pathogenesis of hypertonic illness and ischemic illness of the heart

Vorobjev V.B., Uskova T.V., Behtereva N.A., Slavnij P.P.

The article presents the results of research studying the interrelation of infringements of hemostasis with atherogenesis process of patients suffering from hypertonic illness and ischemic illness of the heart are covered. The phenomenon viscous a metamorphosis of trombocytes, changes transport of ions of calcium, a condition of activity of factors not fermentative of fibrinolysis on a measure of progressing of a stenocardia of a pressure are described.