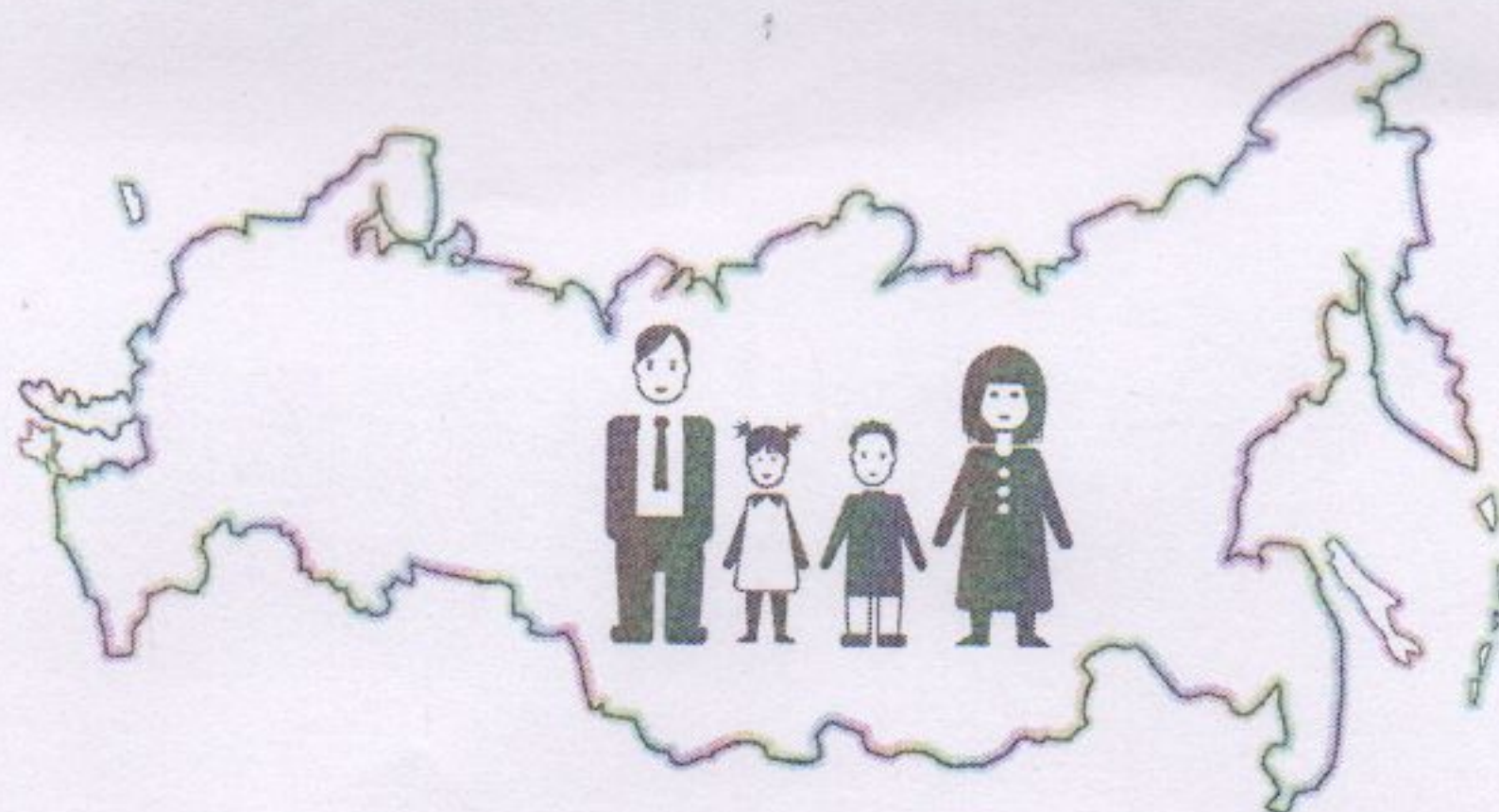


Медико-социальный
научно-практический журнал

**ЗДОРОВЬЕ – ОСНОВА
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА:
ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

Том 18

№ 1



Санкт-Петербург
2023

Журнал

"Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения"

Главный редактор

Варзин С.А., д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Бубнова Н.А., д-р мед. наук, проф.;

Бузинов Р.В., д-р мед. наук, проф.;

Васильев Ю.С., д-р техн. наук, проф.,
академик РАН.

Воронцов А.В., д-р философ. наук, проф.;

Глазьев С.Ю., д-р экон. наук, проф., академик
РАН (Москва);

Еремин Г.Б., канд. мед. наук, доцент;

Иванова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Псков);

Иорданишвили А.К., д-р мед. наук, проф.;

Косачев И.Д., д-р мед. наук, проф.;

Лаптев Г.Ю., д-р биол. наук;

Мазуренко С.О., д-р мед. наук, проф.;

Макаренко С.В., канд. мед. наук, доцент;

Мальцев С.Б., канд. мед. наук, доцент;

Матвеев А.В., канд. техн. наук, доцент;

Матвеев В.В., д-р техн. наук, д-р филос. наук,
канд. экон. наук, проф.;

Мозжухина Н.А., д-р мед. наук, проф.;

Осипов А.И., д-р с.-х. наук, проф.;

Петрова Н.Н., д-р мед. наук, проф.;

Пискун О.Е., канд. пед. наук, доцент;

Пчелин И.Ю., канд. мед. наук, доцент;

Редько А.А., д-р мед. наук, проф.;

Сарана А.М., канд. мед. наук, доцент,

Строев Ю.И., канд. мед. наук, проф.;

Сулакшин С.С., д-р физ.-мат. и полит. наук,
проф. (Москва);

Ткачук С.П., канд. экон. наук. (Москва);

Чурилов Л.П., канд. мед. наук, ведущий
научный сотрудник, доцент;

Шишкин А.Н., д-р мед. наук, проф.;

Шумилкин В.Р., канд. мед. наук, доцент;

Эрман М.В., д-р мед. наук, проф.;

van Zwieten K.J., д-р медицины, проф. (Бельгия);

Schmidt K.P., проф. (Бельгия).

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Редакция оставляет за собой право на стилистические
правки и сокращение присланных материалов.
Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал основан в 2006 г.

ISSN 2076-4618

Журнал входит в РИНЦ

Том 18, №1, 2023

Тираж 500 экз.

Подписано в печать 07.03.2023 г.

Формат 70x100/16.

Печать цифровая.

Усл. печ. л. 87. Уч.-изд. л. 81,3.

Заказ № 879

Адрес редакции:

195271, г Санкт-Петербург,
проспект Кондратьевский, дом 72,
литера А, офис 619. kab.702.

E-mail: human-potential@mail.ru

© Санкт-Петербургский
государственный университет, 2023

© Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра
Великого, 2023

© Санкт-Петербургский медико-
социальный институт, 2023

© Варзин С.А., Диодорова Т. И.,
логотип, 2012, 2017, 2023

2.2. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

УДК 616.12-008

А.А. Блохин А.Н. Шишкин В.А. Воловникова

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург,
st081114@student.spbu.ru

Аннотация. Система гемостаза представляет собой сложный комплекс биохимических и физиологических механизмов, обеспечивающих сохранение крови в жидком состоянии в нормальных условиях и обеспечивающих ее свертывание при повреждении сосудистой стенки. Гемостаз делится на сосудисто-тромбоцитарный и плазменно-коагуляционный компоненты. Совокупность этих компонент имеет критическое значение в развитии ишемической болезни сердца, а их нарушения могут привести к осложнениям. Многие коморбидные состояния оказывают патогенное воздействие на сердечно-сосудистую систему через нарушение системы гемостаза. Поэтому понимание механизмов гемостаза позволяет разрабатывать более эффективные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: гемостаз, ишемическая болезнь сердца, каскадная модель, коморбидность, эндотелий, повреждение сосудистой стенки, тромбоз, сердечно-сосудистые заболевания.

A.A. Blokhin A.N. Shishkin V.A. Volovnikova

CURRENT INFORMATION ABOUT THE ROLE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, st081114@student.spbu.ru

Abstract. The hemostasis system is a complex set of biochemical and physiological mechanisms that ensure the preservation of blood in a liquid state under normal conditions and ensure its coagulation when the vascular wall is damaged. Hemostasis is divided into vascular-platelet and plasma-coagulation components. The combination of these components is critical in the development of coronary heart disease, and its dysfunction can lead to complications. Many comorbid conditions have a pathogenic effect on the cardiovascular system through disruption of the hemostatic system. Therefore, understanding the mechanisms of hemostasis allows us to develop more effective methods for diagnosing and treating coronary heart disease.

Keywords: hemostasis, coronary heart disease, cascade model, comorbidity, endothelium, damage to the vascular wall, thrombosis, cardiovascular diseases.

Основные компоненты системы гемостаза

Многие коморбидные состояния реализуют своё патогенное влияние на ССС через нарушения в системе гемостаза, которая играет ключевую роль в развитии ИБС [1]. Гемостаз — это комплекс физиологических и биохимических механизмов, позволяющий крови сохранять своё жидкое состояние в нормальных условиях, при повреждении стенок сосудов осуществлять остановку кровотечений и осуществлять фибринолиз [2].

Система гемостаза условно делится на сосудисто-тромбоцитарный и плазменно-коагуляционный компоненты. При нарушении целостности стенки сосуда запускается адгезия и агрегация тромбоцитов, и формирование первичного сгустка [3]. На основе первичного сгустка формируется тромбоцитарно-фибриновый сгусток способный выдерживать давление крови и препятствующий продолжению кровотечения.

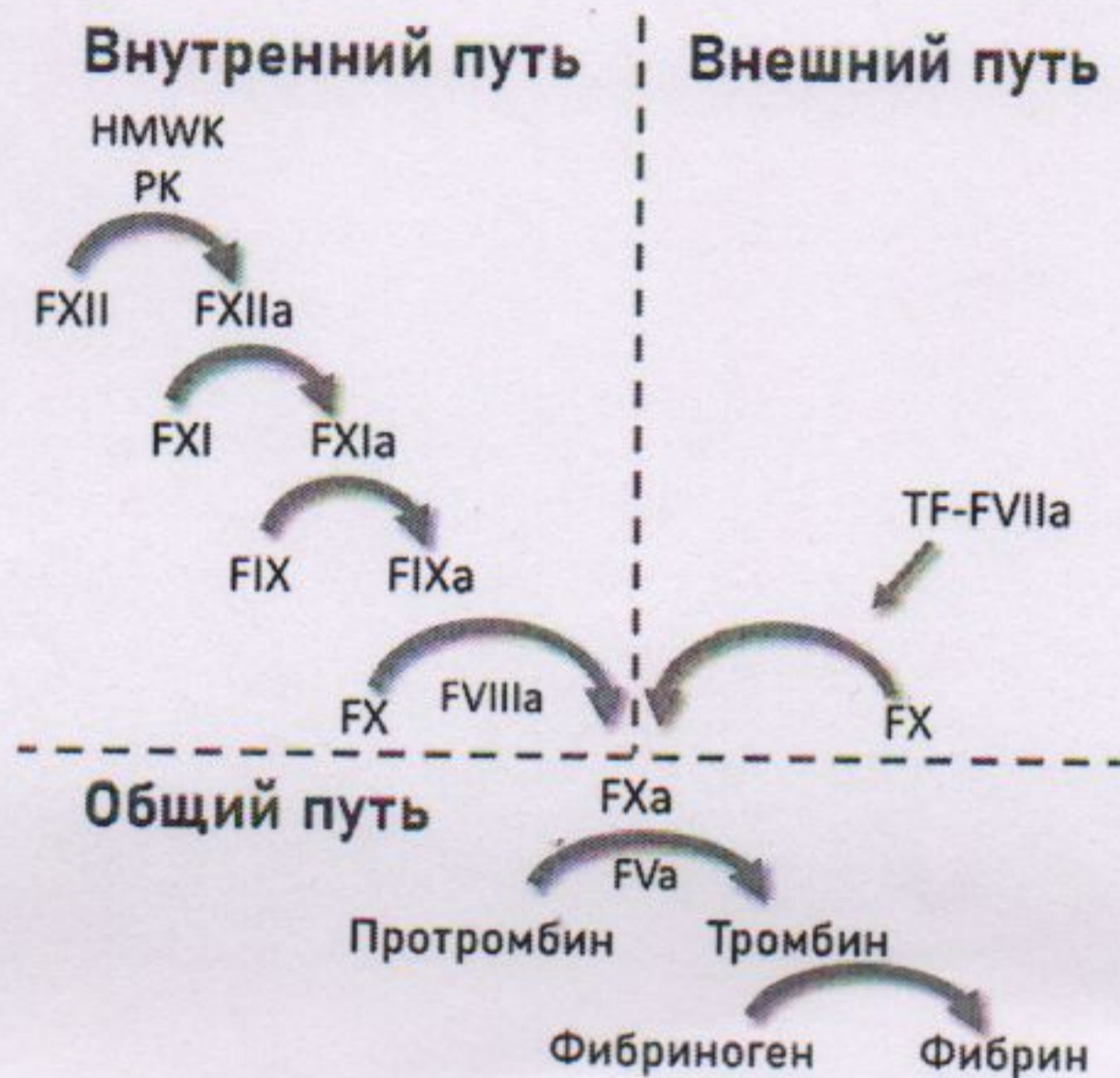


Рис. 1. Каскадная модель гемостаза [4]

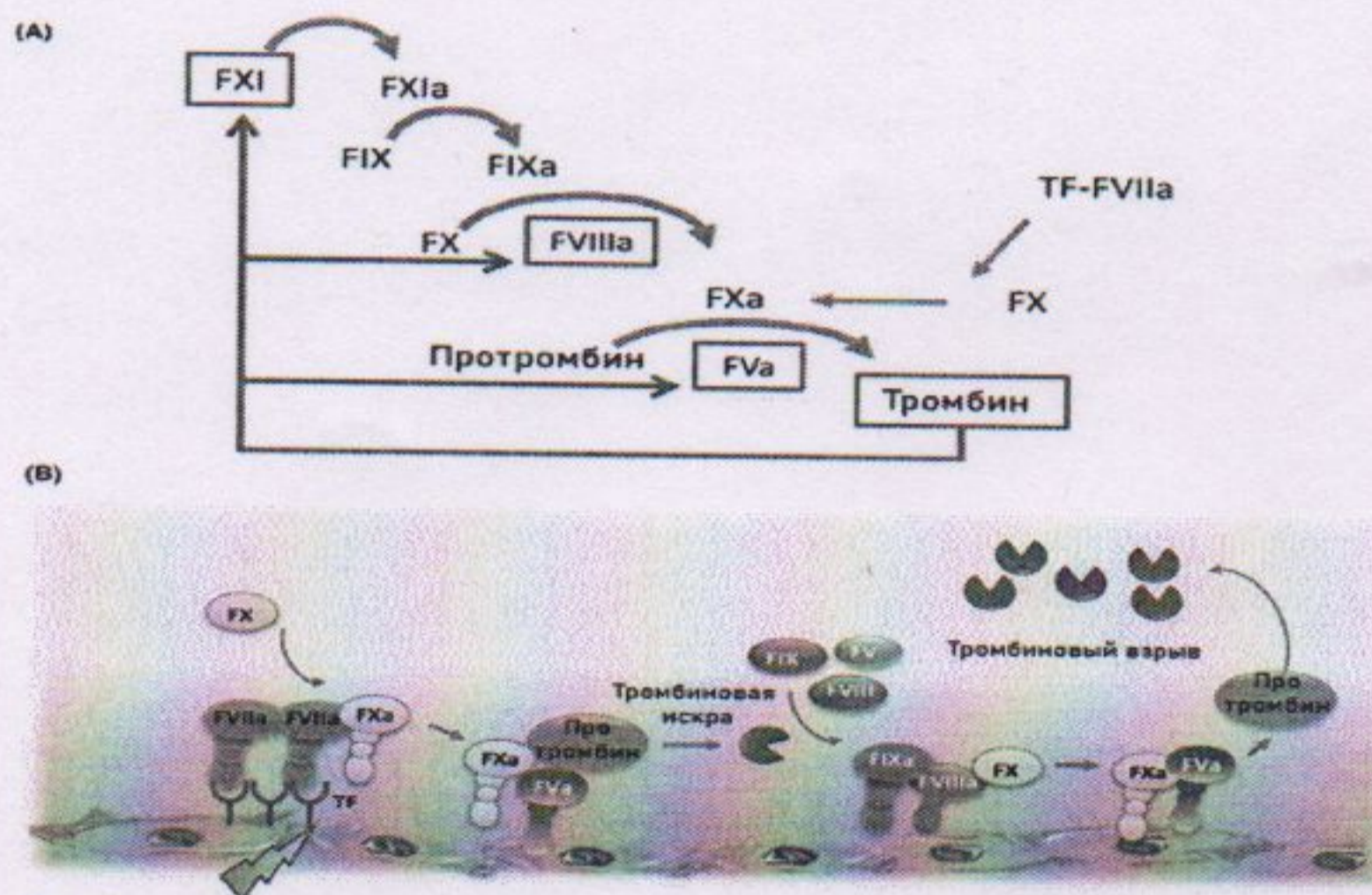


Рис. 2. Интегральная модель коагуляционного элемента гемостаза [4]

В 1964 г. была предложена каскадная модель гемостаза, подразумевающая последовательную активацию ферментов и факторов, приводящую к остановке кровотечения (рис. 1), которая затем была доработана и сейчас принята следующая модель гемостаза (рис. 2), где одновременно с плавным переходом одной в другую идут три стадии свёртывания крови [5–7]:

1. Инициация. При повреждении стенки сосуда интегральный тканевой белок TF контактирует с фактором крови FVIIa. Одновременно тромбоциты контактируют с субэндотелием сосудов и запускается процесс экспрессии гликопротеинов фибриногена GPIIb-IIIa на плазмолемме тромбоцитов. Вследствие контакта фактора крови с тканевым фактором происходит смена конформации факторов IX и X в, соответственно IXa и Xa. Для ограничения участка тромбоза активированные тромбоциты представляют места для контакта в комплексе GPIIb-IIIa что приводит к протеолизу протромбина фактором Xa и трансформации его в фибрин.

2. Усиление. Небольшие концентрации образовавшегося тромбина активируют V, VII и XI факторы, кроме того, V и XI факторы выделяются из гранул тромбоцитов. После активации, тромбоциты выделяют протеазу нексин-II, которая инактивирует фактор IXa, это играет модулирующую роль на непрерывность и скорость процесса активации коагуляции (во время существования связи факторов IXa и XI с рецепторами на поверхности тромбоцитов).

3. Распространение. На поверхности пластинок происходит активное формирование комплексов протромбиназ и теназ. В свою очередь, комплекс протромбиназ (пока он защищён от инактивации до момента отсоединения от поверхности тромбоцита) инициирует протеолиз протромбина с выделением большого количества тромбина. Фибриноген расщепляется тромбином, так же тромбиноген активирует XIII фактор это в итоге формирует эффективный сгусток нерастворимого фибрина, который способен остановить кровотечение из отверстия в стенке сосуда до её заживления.

Одновременно со всеми тремя этапами происходит выделение тромбоцитами везикул, которые активно участвуют в образовании сгустка в месте ранения, но быстро инактивируются, попадая в общий кровоток, таким образом не оказывая тромбогенного действия. Локализация тканевого фактора в месте повреждения также способствует ограничению распространения процесса тромбообразования только местом поражения стенки сосуда [8]. Вторая важная составляющая гемостаза- противосвёртывающая система крови, она работает постоянно и параллельно свёртывающей и делится на гуморальное и клеточное звено. Неповреждённый эндотелий сосудов выделяет ингибитор пути TF – TFPI, который препятствует дальнейшей активации X фактора на поверхности эндотелиоцитов и прерывая дальнейший процесс коагуляции. Также на неповреждённых эндотелиоцитах расположены гепариноподобные гликозаминогликаны, они значительно повышают активность TFPI и антитромбина III (который деактивирует избыток тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa факторов) также они экспрессируют тромбомодулин, который связывает тромбин, и он перестаёт активировать тромбоциты, но активирует протеин С. Протеин С, при наличии кофактора – протеина S, осуществляет протеолиз факторов Va и VIIIa тем самым прекращается формирование тромбина.

Тканевыми макрофагами и печенью из крови избирательно удаляются только активированные формы факторов свёртывания крови тем самым препятствуя генерализации процессов свёртывания крови. Эндотелий, также синтезирует большое число веществ препятствующих тромбообразованию: простагландины I₂, E₂, NO, АДФазу. При повреждении эндотелий выделяет вещества противоположные по действию (повышающие агрегацию и адгезию тромбоцитов): тромбоксан A₂, АДФ, фактор Виллебранда.

Роль системы гемостаза в патогенезе ишемического повреждения миокарда

Система гемостаза в норме функционирует в состоянии непрерывного динамического равновесия, когда преобладает секреция атромбогенных веществ над тромбогенными, без нарушения целостности стенок сосудов тромбы не образуются, а при их повреждении формируется тромб, эффективно препятствующий кровотечению. При наличии тромба после того, как необходимость в нём отпадает запускается система фибринолиза, которая осуществляет протеолитическую деградацию тромба. Однако при наличии предпосылок для нарушения одного из элементов описанного выше механизма гемостаза формируется очаги патологического тромбоза. В патогенезе ишемического поражения миокарда, помимо атеросклеротического компонента, который формирует первичный патологический субстрат ИБС – атеросклеротическую бляшку, важную роль играет нарушение системы гемостаза в виде внутрикоронарного тромбоза, который состоит из активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, плазменных прокоагулянтов, систем фибринолиза и физиологических антикоагулянтов [9,10].

В исследованиях особенностей работы гемостаза в условиях ИБС [11–14], обнаружено, что у пациентов значительно повышается концентрации факторов свёртывания крови: фактор Виллебранда, растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена, оценка их концентрации может быть использована как неинвазивный ориентировочный индикатор степени прогрессирования ИБС. Кроме того, отмечается сдвиг системы антикоагуляции и фибринолиза, который говорит о явлениях гиперкоагуляции в сосудистом русле: снижаются концентрации АТ III, протеинов С и S [11]. Одним из распространённых методов оценки коагуляции является измерение D-димеров. Они высвобождаются в процессе разрушения фибрина плазмином и отражают фибринопластическую активность и являются маркером активности коагуляции [15]. Однако специфичность этого маркера не высока, поскольку образование D-димеров может быть вызвано не только явлением тромбоза, но и другими состояниями, которые им не сопровождаются. Например, уровень D-димера может повышаться при онкологических заболеваниях, воспалительных и инфекционных болезнях, во время беременности [16]. Тем не менее, у этого показателя достаточно высоко обратное диагностическое значение: вероятность наличия тромбоза при повышенном уровне D-димеров низка [17,18].

Значительное влияние на биохимические реакции гемостаза оказывает фармакологическая нагрузка пациентов при ИБС (ОКС), так же на них влияет воспаление, атерогенез и коморбидные заболевания. Патофизиологами отмечено, что на всех этапах развития ИБС у больных отмечается сдвиг гемостатического

равновесия в сторону тромбообразования [19]. Никифоров. Ю.В. с коллегами выполнили сравнительное исследование нарушений в системе гемостаза у больных с хронической и острой формами ИБС [12]. У пациентов, с хронической формой ИБС помимо увеличения склонности к агрегации тромбоцитов, отмечена активация обоих путей коагуляции крови (как внутреннего, так и внешнего). Уровень фибринолиза достаточный, поскольку уровень D-димеров адекватен состоянию, и имеется корреляция между временем фибринолиза, уровнем растворимых комплексов фибрин-мономеров, концентрацией фибриногена и D-димеров [20,21]. У этих пациентов не отмечалось дефицита резервных возможностей системы гемостаза. Но совокупность этих характеристик свидетельствует о наличии постоянного предтромботического состояния, которое может трансформироваться в тромбоз коронарного русла. У пациентов с острой формой ИБС – острым коронарным синдромом, отмечалась повышенная склонность к свёртыванию крови за счёт повышения концентрации растворимых комплексов фибрин-мономеров, уровня D-димеров, гиперагрегации тромбоцитов и увеличения содержания фибриногена [22]. Существует предположение, что вследствие нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза происходит повышение активности свёртывающей системы крови что приводит к росту концентрации тромбина и ускорению внутрисосудистого образования фибрина. При этом, несмотря на тромбинемия и активацию свертывания, у таких пациентов, показатели внутреннего механизма коагуляции оставались в пределах нормы, возможно, благодаря, истощению резервных возможностей системы гемостаза (дефицит факторов свёртывания, обусловленный их чрезмерным потреблением для стабилизации гемостаза в процессе развития ОКС)[12].

Заключение

Таким образом, система гемостаза наравне с атерогенезом играет ключевую роль в развитии ишемической болезни сердца, но при этом имеются значимые отличия в зависимости от степени и тяжести поражения миокарда, поэтому контроль состояния гемостаза необходим на протяжении всего лечения и может помочь в диагностике для определения тяжести состояния и резервных возможностей системы гемостаза [23–26]. Поэтому у пациентов с коморбидностью по артериальной гипертензии желательно уделять внимание степени активности факторов свёртывания крови (фибриноген, проконвертин, факторы Виллербанда, Хагемана и Кристмаса) для предупреждения развития или осложнения течения ИБС [27,28].

Список использованных источников

1. Блохин А.А., Шишкин А.Н., Минкин С.Р. Методы оценки коморбидности и ее роль у пациентов с кардиологической патологией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Vol. 18. P. 94–111.
2. Kalinin R.E. et al. Hemostatic system in patients with cardiovascular implantable electronic devices // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2021. Vol. 14, № 4. P. 292.

3. Каменев В.Ф., Стрельникова И.Л., Масленников А.А. Сравнительная оценка показателей коагуляционного гемостаза в артериальной и венозной крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различного генеза // *Актуальные проблемы медицины*. 2021. Vol. 4. P. 81–84.
4. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis // *Br J Haematol*. 2019. Vol. 186, № 1. P. 24–36.
5. Heemskerk J.W.M., Bevers E.M., Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation // *Thrombosis and Haemostasis*. 2002. Vol. 88, № 2.
6. Berckmans R.J. et al. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation // *Thromb Haemost*. 2001. Vol. 85, № 4.
7. Ahmad S.S., London F.S., Walsh P.N. The assembly of the factor X-activating complex on activated human platelets // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003. Vol. 1, № 1.
8. Vanschoonbeek K. et al. Initiating and potentiating role of platelets in tissue factor-induced thrombin generation in the presence of plasma: Subject-dependent variation in thrombogram characteristics // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004. Vol. 2, № 3.
9. Рагино Ю.И., Баум В.А., Полонская Я.В. и др. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда // *Кардиология*. 2009. Vol. 9. P. 7–8.
10. Балуда М.В., Лопухина М.В., Фомина В.М. Особенности лабораторного контроля за терапией варфарином у больных с ОКС // *Тер. арх*. 2005. Vol. 10. P. 68–71.
11. Галяутдинов Г. С., Чудакова Е. А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Казанский медицинский журнал*. 2012. Vol. 1. P. 3–7.
12. Никифоров Ю. В. et al. Особенности системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде // *Общая реаниматология*. 2017. Vol. 3, № 4. P. 15–21.
13. Dukhin O.A. et al. The role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications // *Kardiologiya*. 2022. Vol. 62, № 3. P. 73–81.
14. Плющ Марина Григорьевна. Гемостаз и реология крови у больных ишемической болезнью сердца кардиохирургического профиля // *Дисс*. 1998. P. 144.
15. Золотокрылкина Е.С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде. // *Анестезиология и реаниматология*. 1996. Vol. 1. P. 9–13.
16. Сомонова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмобилических осложнений у онкологических больных // *Malignant tumours*. 2022. Vol. 12, № 3s2-2.
17. Mills J.D., Mansfield M.W., Grant P.J. Tissue Plasminogen Activator, Fibrin D-Dimer, and Insulin Resistance in the Relatives of Patients With Premature Coronary Artery Disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002. Vol. 22, № 4. P. 704–709.
18. Shlyk I.F. Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease // *Medical Herald of the South of Russia*.

2019. Vol. 10, № 2. P. 48–54.

19. Фролов В. А., Билибин Д. П. Общая патофизиология: патофизиологические механизмы клинических проявлений расстройств местного кровообращения. Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. 11–19 р.

20. А.Б. Добровольский, Е.В. Титаев. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Атеротромбоз. 2009. Vol. 1. P. 2–14.

21. Nikiforov Yu. V. et al. Role of Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Thrombotic Events in Patients with Chronic Coronary Heart Disease // General Reanimatology. 2006. Vol. 2, № 6. P. 66.

22. Черняева М.С., Масленникова О.М., Егорова Л.А. Показатели системы гемостаза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами, на фоне применения агомелатина // Вестник Ивановской медицинской академии. 2017.

23. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. // Arterioscler Thromb. 1994. Vol. 14, № 5. P. 701–706.

24. Sevre K. et al. Autonomic Function in Hypertensive and Normotensive Subjects // Hypertension. 2001. Vol. 37, № 6. P. 1351–1356.

25. Yang X.C. et al. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. // Arterioscler Thromb. 1993. Vol. 13, № 4. P. 467–471.

26. Aremu A.O. et al. Combined but not single treatment with ethinylestradiol/levonorgestrel and spironolactone reduces plasminogen activator inhibitor-1 in insulin-resistant ovariectomised rats // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2019. Vol. 20, № 4. P. 147032031989593.

27. Березовская Г.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // Российский кардиологический журнал. 2012. Vol. 6, № 98. P. 91–95.

28. Березовская Г.А., Смирнова О.А., Петрищев Н.Н. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства // Атеротромбоз. 2015. Vol. 1. P. 40–51.

Сведения об авторах

Блохин Арсений Андреевич, Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург, Россия., +79086441000, st081114@student.spbu.ru

Шишкин Александр Николаевич, Санкт-Петербургский государственный университет, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор, д.м.н. alexshishkin@bk.ru

Воловникова Виктория Александровна, Санкт-Петербургский государственный университет, доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н. vict.volovnicova@yandex.ru