

УДК 616.151.5:616-005.4:616.12-008

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ И СОСТОЯНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул² Краевая клиническая больница, г. БарнаулЕлыкомов В.А.¹, Номоконова Е.А.^{1,2}, Ефремушкина А.А.¹

Ретроспективно было включено n=130 мужчин с ИБС (основная группа) и n=39 мужчин без ИБС (контрольная группа) для анализа тромботических событий в анамнезе и исследования параметров системы гемостаза с целью оценки состояния тромботической готовности. Выявлено, что для пациентов с ИБС, в сравнении с группой контроля, характерно повышенное содержание уровней фибриногена, РФМК, ГЦ, ЭТ-1, повышение активности фактора VIII и ФВ, свидетельствующее о наличии тромботической готовности. Больные ИБС и многососудистым поражением КА имели более выраженную активацию свертывания крови по уровням РФМК, ФВ и активности фактора VIII, а также ArgpT оказалась значительно выше, чем у пациентов с менее выраженным атеросклерозом КА. У этих же больных обнаружена более частая встречаемость Hmzg и Htztg форм генов фолатного цикла. У молодых пациентов, перенесших ИМ с «чистыми» КА, генные полиморфизмы обнаружены не только в фолатном цикле, но и по PAI-1 и F XIII.

Ключевые слова: тромботические события, состояние тромботической готовности, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.

Retrospectively, n = 130 men with ischemic heart disease (main group) and n = 39 men without ischemic heart disease (control group) were included for the analysis of thrombotic events in the anamnesis and the study of the parameters of the hemostasis system in order to assess the thrombotic readiness status. It was found that for patients with IHD, in comparison with the control group, an increased content of fibrinogen levels, RFMC, HC, ET-1, increased activity of factor VIII and FV, indicating the presence of thrombotic readiness, are typical. Patients with IHD and multivessel CA lesions had a more pronounced activation of blood clotting at the levels of RFMC, PV and factor VIII activity, and also ArgpT was significantly higher than in patients with less severe atherosclerosis of the SC. In these patients, more frequent occurrence of Hmzg and Htztg forms of folate cycle genes was found. In young patients who underwent MI with "pure" CA, gene polymorphisms were detected not only in the folate cycle, but also in PAI-1 and F XIII.

Key words: thrombotic events, thrombotic state, ischemic heart disease, coronary artery atherosclerosis.

Важную роль в процессе развития атеросклероза как основной причины развития ишемической болезни сердца (ИБС) играют нарушения в системе гемостаза [1, 2]. Формируется постоянное гиперкоагуляционное состояние, предрасполагающее к развитию тромботических осложнений на фоне атеросклероза. Данные процессы могут быть обусловлены как генетическими дефектами при врожденных тромбофилиях, так и следствием воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и многих заболеваний [3, 4]. В последние десять лет были не только идентифицированы генетические корни большинства врожденных видов патологий, но и найдены гены-кандидаты подавляющего числа приобретенных заболеваний, в том числе тромбогенные полиморфизмы и мутации, создающие врожденную предрасположенность к усиленному тромбообразованию [5]. Исследования, посвященные изучению тромбогенных полиморфизмов у пациентов с ИБС, говорят, что мутации некоторых могут быть независимыми факторами риска (ФР)

в процессе развития коронарного атеросклероза и осложнений, связанных с ними. Вместе с тем некоторые мутации могут снижать риски развития тромбоза коронарных артерий даже при выраженном коронарном атеросклерозе [6, 7, 8, 9]. Остается малоизученным феномен развития тромбоза коронарных сосудов как причины инфаркта миокарда (ИМ) на фоне отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у молодых пациентов.

Материалы и методы

Исследование проводилось у группы пациентов n=130 чел., отобранных из регистра хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) и прошедших обследование в КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Данные пациенты составили основную группу со средним возрастом 50,7±10,4 года. Группу сравнения (контроля) представили 39 мужчин, считавшие себя здоровыми, без личного и семейного тромботического анамнеза, средний возраст – 47,5±3,8 года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В краевом Гематологическом центре им. З.С. Баркагана у пациентов обеих групп было проведено лабораторное исследование крови с использованием методов изучения коагуляционного, антикоагулянтного, фибринолитического звеньев системы гемостаза, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, маркеров эндотелиоза и молекулярно-генетического тестирования по 12 параметрам методом полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка материала проводилась с помощью описательной статистики, пакетов прикладных программ «Statistica 6.0». При наличии нормального распределения статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Стьюдента (t-test). Для каждой из величин, имеющих нормальное распределение, приведены средние (M), стандартное отклонение (SD). При обнаружении выборочных распределений, отличных от нормального, применяли непараметрические методы обработки данных. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование тромботического анамнеза среди пациентов ИБС показало, что 77,7%

пациентов имеют в анамнезе артериальные тромботические события (ИМ, ишемический инсульт), а семейные тромботические события у них составили 31,5 %.

При исследовании параметров гемостаза установлено, что для больных ИБС (основная группа) в сравнении с контрольной группой (табл. 1) оказались характерными повышение уровней фибриногена и высокомолекулярных компонентов фибриногенового пула (РФМК), повышение активности факторов VIII и Виллебранда (ФВ), в целом свидетельствующее об умеренной активации свертывания крови – состоянии тромботической готовности [10, 11], уравновешенной физиологическими антикоагулянтами. Так, уровень РФМК у больных ИБС был в два раза выше его значения в группе контроля, тогда как активность антитромбина (АТ) III и протеина С оставалась нормальной. У больных ИБС почти в два раза оказалось удлиненным и время XII-а зависимого фибринолиза (XII-а ЗФ), активируемого через триггеры контактной фазы свертывания крови и калликреин-кининовую систему. При этом количество субстрата фибринолитической системы – плазминогена оказалось достаточным.

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых показателей системы гемостаза и маркеров эндотелиоза у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (ИБС), n=130 (X±SD)	Группа контроля (здоровые), n=39 (X±SD)	p
Тромбоциты,*10 ⁹ /л	229,80±55,87	249,66±49,03	0,3
АПТВ, с	33,83±4,96	35,02±2,03	0,1
Протромбиновое время, с	13,42±2,16	13,36±1,26	0,8
Тромбиновое время, с	20,02±3,51	18,84±1,20	0,04
Фибриноген, г/л	4,09±1,41	2,98±0,74	<0,001
РФМК, мг/100 мл	8,97±7,30	6,01±3,94	0,01
D-димер, нг/мл	115,19±108,02	68,23±29,89	0,008
Активность антитромбина III, %	104,34±11,22	108,79±9,23	0,02
Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	1,01±0,18	1,09±0,14	0,007
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	25,82±13,99	14,35±9,26	<0,001
Плазминоген, %	118,86±21,63	114,48±15,82	0,2
Активность фактора VIII, %	171,68±29,93	131,41±38,24	<0,001
АгрТ – АДФ, %	53,41±15,64	64,35±17,93	<0,001
АгрТ – ристомицин, %	81,22±19,37	86,90±7,81	0,1
АгрТ – адреналин, %	34,94±23,56	36,64±28,20	0,7
АгрТ – коллаген, %	48,03±23,72	65,17±20,87	<0,001
ФВ, %	172,34±34,30	131,05±38,14	<0,001
ГЦ, мкмоль/л	13,64±5,87	9,86±2,22	0,04
ЭТ-1, фмоль/мл	0,79±0,90	0,26±0,02	<0,001

Кроме того, выявлено повышение уровня эндотелина (ЭТ) – 1 и гомоцистеина (ГЦ), что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции [4, 12]. Разница в агрегационной активности (агрегация тромбоцитов – АгрТ) в группах больных ИБС и контрольной группы, по нашим данным, была связана с приемом дезагрегантов.

По частоте носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов в сравниваемых группах наблюдения (табл. 2) у больных с ИБС из 12 исследуемых генов обнаружено значимое преобладание лишь Htzg генотипа A66G гена MTRR ($p=0,03$).

Таблица 2

Полиморфные варианты генов факторов свертывания крови и генов системы фолатного цикла в исследуемых группах

Локус	Генотип	Основная группа n=130, n (%)	Группа контроля n=39, n (%)	p
MTRR A66G	AA	31 (23,8)	12 (30,8)	0,4
	AG	68 (52,4)	13 (33,3)	0,03
	GG	31 (23,8)	14 (35,9)	0,1

Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от количества пораженных атеросклерозом КА: n=35 – однососудистое, n=32 – двухсосудистое, и n=58 – многососудистое поражение КА. Пять пациентов основной группы не вошли ни в одну из этих подгрупп в связи с отсутствием поражения КА по данным КАГ.

При сравнении параметров системы гемостаза у больных с одно- и многососудистым поражением КА оказалось, что достоверная разница обнаружена по уровню РФМК ($p=0,03$), ФВ ($p=0,03$) и активности фактора VIII ($p<0,001$), которые были выше при более тяжелом по-

ражении КА (табл. 3). В сравнении с группой контроля достоверная разница обнаружена у больных по уровню фибриногена, активности АТ III, XII-а ЗФ наряду с повышенным уровнем РФМК, D-димера и активности фактора VIII. Так, наибольшие сдвиги выявлены по РФМК при многососудистом поражении. Вместе с тем в антикоагулянтном звене и фибринолизе при сравнении подгрупп между собой и контрольной группой различий не обнаружили, что свидетельствует о сдерживающем действии антикоагулянтов и системы фибринолиза в ответ на умеренную тромбинемия, выявленную у пациентов ИБС.

Таблица 3

Сравнительная характеристика исследуемых показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КА

Показатель	Основная группа n=130, (X±SD)			p1-2/1-3/2-3
	Однососуд. поражение n=35	Двухсосуд. поражение n=32	Многососуд. поражение n=58	
	1	2	3	
РФМК, мг/100 мл	8,27±5,19	8,57±4,83	11,05±6,33	0,8/0,03/0,06
Активность фактора VIII, %	159,33±37,65	166,58±30,25	181,40±21,75	0,4/<0,001/0,009
АгрТ – АДФ, %	48,03±8,36	51,83±16,04	58,61±17,18	0,2/0,001/0,07
АгрТ – адреналин, %	29,32±19,11	32,38±24,34	43,02±24,73	0,6/0,01/0,1
АгрТ – коллаген, %	40,12±24,65	44,00±26,39	55,15±19,62	0,6/0,02/0,07
ФВ, %	159,90±38,83	176,00±27,80	176,12±33,14	0,06/0,03/0,9

Исследование АгрТ на АДФ, адреналин и коллаген показало достоверную разницу с большей агрегацией у пациентов с многососудистым поражением.

Сравнение подгрупп показало, что двухкомпонентную антиагрегантную терапию получали 52,9% больных с однососудистым по-

ражением и 52,6% больных с многососудистым поражением КА ($p=0,9$). Данный факт указывает на меньшую эффективность дезагрегантной терапии пациентов с многососудистым поражением КА.

При исследовании параметров поражения эндотелия выявлена достоверная разница

во всех подгруппах в сравнении с группой контроля по уровню ФВ, ГЦ и ЭТ-1. Вместе с тем разница между подгруппами, так же, как при исследовании системы гемостаза, обнаружена у больных с многососудистым поражением КА, где нарушения были больше, чем при однососудистом процессе.

Сравнительное исследование ТП показало, что у больных с многососудистым поражением распространенность *Htzg* генотипа *A1298C* гена *MTNFR* выше (53,5%), чем в контрольной группе (28,2%, $p=0,01$) и у больных с одно- (31,4%, $p=0,04$), двухсосудистым поражением КА (31,2%, $p=0,04$).

Следует отметить, что *Hmzg* генотип *G226A* гена *F XIII* реже встречался как раз в подгруппе с многососудистым поражением КА (3,5%), когда как в группе контроля этот генотип гена встречался чаще (15,4%, $p=0,03$). Этот интересный факт может свидетельствовать о возможном защитном действии носительства *Hmzg* формы этого гена в развитии ИМ. Сообщениями Андреевко Е.Ю., Самоходской Л.М., Балацкого А.В., Макаревича П.И., Бойцова С.А. (2011) и Цепкиной А.В., Панасенко А.В. (2016) эта гипотеза поддерживается [6, 13].

Как показали наши исследования, из 130 пациентов с ИБС только у пяти (3,8%) отсутствовало атеросклеротическое поражение КА. Эти пять пациентов перенесли в молодом возрасте ИМ, подтвержденный лабораторно и инструментально (ЭКГ, ЭхоКГ). Средний возраст пациентов с «чистыми» КА составил $36,6 \pm 2,6$ года.

У пациентов с «чистыми» КА в сравнении с пациентами с различным поражением КА обнаружена тенденция к более высокому содержанию компонентов фибриногенового пула (РФМК) – $13,30 \pm 6,22$ мг/100 мл ($p < 0,05$); к увеличению времени XII-а зависимог фибринолиза – $29,80 \pm 14,65$ мин. и содержанию ГЦ – $14,52 \pm 4,41$ мкмоль/л. У всех пятерых пациентов обнаружено носительство однотипных тромбогенных полиморфизмов – сочетания *Hmzg* и *Htzg* форм генов *PAI 1* и генов фолатного цикла (*MTR*, *MTRR*, *MTNFR*). А также, несмотря на ИМ в анамнезе, во всех случаях отмечается наличие *Hmzg* или *Htzg* формы гена *F XIII*, что опровергает теорию защитного действия от ИМ этого гена у пациентов с «чистыми» КА.

Интересным в нашей работе оказался феномен «чистых» коронарных артерий и наличие ИМ в анамнезе у молодых пациентов. Это частично подтверждается обнаружением достоверно меньшей частоты носительства *Hmzg* формы гена *F XIII* у больных с многососудистым коронарным поражением.

Согласно принятым понятиям, для тромбофилий характерен: молодой возраст, семейный ТА, изменения в системе гемостаза в сочетании с носительством *Hmzg* или *Htzg* форм тромбо-

генных генов [13, 14, 15]. Следовательно, развитие ИМ у пациентов с «чистыми» КА, на наш взгляд, и обусловлено тромбофилией.

Выводы

1. Ретроспективно ТС среди пациентов с ИБС составили 77,7%, а семейные ТС – 31,5%.

2. У пациентов с ИБС выявлено состояние тромбоцитической готовности, которое лабораторно более выражено у пациентов с многососудистым поражением КА. На фоне одинаковой дезагрегантной терапии у пациентов с многососудистым поражением КА АгрТ на АДФ, адреналин и коллаген была выше, чем у пациентов с однососудистым поражением КА.

3. Обнаружены факты преобладания носительства *Htzg* генотипа *A1298C* гена *MTNFR* с одновременно низкой частотой *Hmzg* генотипа *G226A* гена *F XIII* при многососудистом поражении КА.

4. Среди пациентов с «чистыми» КА и ИМ в анамнезе во всех случаях обнаружено носительство *Hmzg* или *Htzg* форм генов *PAI 1*, *F XIII* и фолатного цикла (*MTR*, *MTRR*, *MTNFR*).

5. ИМ в молодом возрасте у пациентов с «чистыми» КА связан с тромбофилией.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Атеротромбоз – основы патогенеза, диагностики и терапии. Омский научный вестник. 2005; 1(30): 9-17.
2. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз. 2008; 1: 22-26.
3. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности. Барнаул, 2011.
4. Salli M.I. Endothelial dysfunction in patients with acute lacunar stroke. International neurological J. 2015; 3(73): 170-172.
5. Елыкомов В.А., Цыпкина Л.П., Момот А.П. Учение о гематогенной тромбофилии: традиции и новации. Проблемы клинической медицины. 2014; 1-2(33): 43-49.
6. Цепкина А.В., Панасенко А.В. Гены системы гемостаза при определении рисков острых сосудистых событий при сердечно-сосудистых заболеваниях. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 1: 21-26.
7. Сумароков А.Б. Ишемическая болезнь сердца у больных с патологией системы крови. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 115-122.
8. Чумакова Г.А., Дашкова А.А., Веселовская Н.Г. Распространенность некоторых полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у больных с ишемической болезнью сердца. Сердце. 2012; 3: 137-140.

9. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лисовец Д.Г. и др. Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы). Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. 2015; 7 (4): 66-75.

10. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. Медицинский алфавит. 2013; 1 (3): 20-23.

11. Hernández V., Muñoz N., Montero M.A. et al. Acute myocardial infarction for thrombotic occlusion in patient with elevated coagulation factor VIII. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012; 65 (7): 673–674.

12. Petrescu P. Endothelin plasma concentration in patients with essential hypertension, atherogenic dyslipidemia and coronary artery disease. Revista Romana de Medicina de Laborator. 2010; 12: 35–54.

13. Андреев Е.Ю., Самоходская Л.М., Балацкий А.В. и др. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующей систему гемостаза, и их сочетание с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (8): 32-39.

14. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных. Бюллетень СО РАМН. 2006; 2 (120): 132-138.

15. Момот А.П. Проблемы тромбофилии в клинической практике. Российский журнал

детской гематологии и онкологии. 2015; 2 (1): 36-48.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Елыкомов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 689673.

E-mail: realzel@gmail.com

Информация об авторах

Номоконова Евгения Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, заведующая приемным отделением, врач-кардиолог Краевой клинической больницы, г. Барнаул.

656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел.: (3852) 689852.

E-mail: nomokonova-81@mail.ru

Ефремушкина Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 689673.

E-mail: sunsun3@yandex.ru