

УДК

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛИЦ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, УЧАСТВОВАВШИХ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Л.А. Авдущкина¹, М.Ю. Фролова¹, Н.В. Бычкова¹, Т.В. Вавилова^{1,2}

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России,
Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

ACTIVATION MARKERS OF A HEMOSTASIS SYSTEM AT LIQUIDATORS OF CONSEQUENCES AT CHERNOBYL ATOMIC POWER STATION ACCIDENT WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

L.A. Avdushkina¹, M.J. Frolova¹, N.V. Bychkova¹, T.V. Vavilova^{1,2}

¹ Physician of Laboratory Department the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine,
Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

По результатам комплексного исследования состояния системы гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с сердечно-сосудистыми заболеваниями была определена группа маркеров плазменной и тромбоцитарной активности, отражающая состояние гемостатической функции в соответствии с рисками сердечно-сосудистых осложнений и проводимой терапией – Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, фибринопептид А и фибриноген.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, сердечно-сосудистые заболевания, тканевой активатор плазминогена, Р-селектин, фибринопептид А.

By results of a complex research of a hemostasis system condition at liquidators of consequences at Chernobyl atomic power station accident with cardiovascular disease an elevation of P-selectin, tissue-type plasminogen activator, fibrinopeptide A and a fibrinogen has been revealed according to risk factors and the tipe of treatment.

Key words: liquidators of consequences at Chernobyl atomic power station, cardiovascular disease, tissue-type plasminogen activator, P-selectin, fibrinopeptide A.

Введение

Уровень заболеваемости сердечно-сосудистой патологией прогрессивно увеличивается во всем мире и наносит существенный урон здоровью населения. По данным ВОЗ, в 2005 г. от болезней системы кровообращения (БСК) умерли 17,5 млн человек в мире. Неблагоприятная ситуация складывается и в Российской Федерации особенно: БСК являются причиной 43,3% инвалидности и 9% временной утраты трудоспособности; на их долю приходится более 55% всех случаев смерти [1].

Ведущее значение в формировании болезней системы кровообращения принадлежит нарушениям гемостатических реакций. Сложное взаимодействие сосудистой стенки, тромбоцитов и плазменных факторов формирует

защитный прокоагулянтный потенциал, который находится в динамическом равновесии с противосвертывающими и фибринолитическими механизмами и обеспечивает как защиту организма от чрезмерной кровопотери при нарушении целостности сосудистого русла, так и от чрезмерного тромбообразования [2].

Тромбозы составляют основную причину осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Они возникают в результате неконтролируемой активации свертывающих механизмов, нарушения регуляции сосудистой стенки и замедления кровотока. Именно тромбоз, присоединившийся к атероматозным поражениям сосудистой стенки, является причиной редукции или полного прекращения кровотока по пораженной артерии. Определяющие механизмы при арте-

риальном тромбозе – поражение и дисфункция эндотелия и активация тромбоцитов [3].

БСК занимают ведущее место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном после аварии периоде [4]. К 2009 году заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у каждого третьего ликвидатора. Зарегистрированный к началу нынешнего века уровень распространенности БСК среди ликвидаторов в целом в 4 раза превышал показатели контрольной группы той же возрастной категории. За 1987–2003 гг. зарегистрированная заболеваемость выросла более чем в 3 раза. На одного ликвидатора в среднем приходится 2,3 случая зарегистрированных заболеваний, относящихся к БСК. Доминируют по распространенности гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь. [5]. Вместе с тем, общая смертность и смертность от БСК у ликвидаторов не превышает соответствующие показатели в общей популяции России.

Систематизированные исследования по оценке состояния гемостаза у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки не проводились, и данные по этому вопросу в литературе отсутствуют. Не описана связь состояния гемостаза у данной группы больных с системными рисками сердечно-сосудистых осложнений.

Цель: исследовать состояние плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и оценить его связь с риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью нами были обследованы 180 человек (мужчины). Из них 74 человека являлись ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (далее по тексту – ликвидаторы), в анамнезе у которых более 10 лет имели место сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, цереброваскулярная болезнь). Возраст обследованных находился в пределах от 42 до 78 лет, средний возраст составил $(60,0 \pm 8,5)$ лет. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза заболевания, функциональных и клинико-лабораторных исследований.

Группу сравнения составили практически здоровые мужчины, не имеющие ССЗ – 106

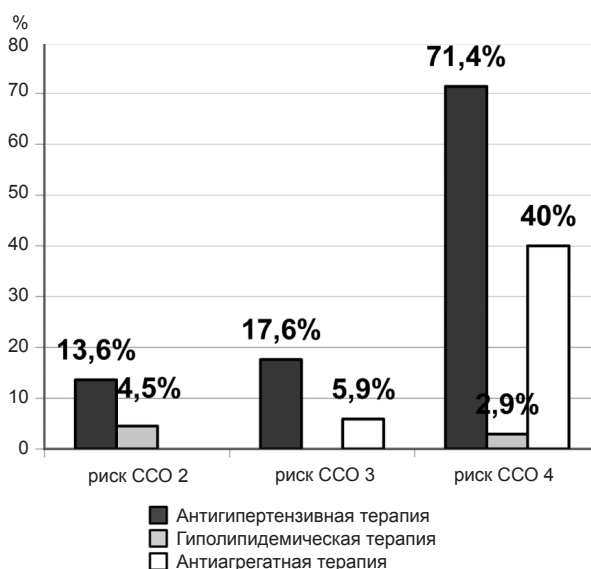
человек. Возраст обследованных находился в диапазоне от 34 до 61 года, средний возраст составил $(50,3 \pm 3,8)$ лет. В исследования не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, перенесшие эпизоды острых тромботических состояний за последние 6 месяцев, с онкологическими заболеваниями и принимающие антикоагулянты.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями были разделены на подгруппы в зависимости от степени суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска проводилась согласно критериям, предложенным Всероссийским научным обществом кардиологов (Диагностика и лечение артериальной гипертензии, 3-й пересмотр, 2008) [6]. Таким образом, из 74 ликвидаторов 22 пациента имели средний риск (риск ССО 2), 17 – высокий риск (риск ССО 3) и 35 пациентов – очень высокий риск (риск ССО 4).

Большинство пациентов находились на медикаментозной терапии. Среди пациентов с риском ССО 2–13,6% принимали антигипертензивные препараты, 4,5% – гиполипидемические препараты (статины). В группе пациентов с риском ССО 3–5,9% принимали антиагреганты, 17,6% – антигипертензивные препараты. Среди пациентов с риском ССО 4 антиагреганты принимали 40% больных, антигипертензивные препараты – 71,4% и статины – 2,9% (рис.). В качестве средств нормализации артериального давления использовались бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальциевых каналов, диуретики, блокаторы альфа-адренорецепторов.

Все больные были обследованы с помощью инструментальных (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография, дуплексное сканирование и транскраниальная доплерография брахиоцефальных артерий, компьютерная томография головного мозга) и лабораторных методов.

Материалом для исследования системы гемостаза служила венозная кровь, стабилизированная 3,8% раствором лимоннокислого натрия в соотношении 9:1. Венозную кровь получали у пациентов натошак пункцией кубитальной вены. Кровь забирали в системы для забора крови «Vacuette». Коагулологические исследования проводили в бедной тромбоцитами плазме (БТП). Для получения БТП кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин.



Характеристика медикаментозной терапии у ликвидаторов в зависимости от риска ССО

Скрининговые коагулологические тесты – протромбиновое время с расчетом протромбина по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время, а также концентрацию фибриногена, проводили на коагулометре «ACL ELIT PRO» (США) с использованием наборов реагентов «Instrumentation Laboratory». В качестве маркеров активации свертывания и состояния эндотелия оценивали фибринопептид А (ФПА), тканевой активатор плазминогена (ТАП), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП) и фактор Виллебранда (ФВ) в плазме крови с использованием иммуноферментных тест-систем на многофункциональном фотометре «Victor²» (Perkin Elmer, Финляндия) по уровню их антигенной активности, а концентрацию D-димера – иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке с латексным усилением на анализаторе гемокоагуляции «ACL ELIT PRO», (Instrumentation Laboratory, США). Для определения антигена ФПА использовали наборы реагентов «IMUCLONE® FPA ELISA» (США). Измерение антигенов ТАП, ИАП и антигена ФВ было проведено с использованием наборов «Technoclonе» (США). Подсчет активных тромбоцитов по экспрессии Р-селектина на их поверхности осуществляли методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентно меченных моноклональных антител CD61-FITC и CD62P-PE («Beckman Coulter», США) на анализаторе «Cytomics FC 500» («Beckman Coulter», США). Цитометрическое исследование проводили в цельной крови, стабилизированной 3,8% раствором лимоннокислого натрия.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Для проверки гипотезы о нормальности распределения данных использовался W-критерий Шапиро – Уилкса. Сравнение двух несвязанных групп осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для сравнение двух несвязанных групп по частоте встречаемости признака (по процентным долям) использовали точный критерий Фишера. Для исследования связей между изучаемыми параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде медианы и 25% и 75% процентиля (Me [25%; 75%]).

Результаты и их обсуждение

Результаты скрининговых коагулологических тестов в исследуемой группе находились в пределах референтного интервала, что не было неожиданным. Известна неспособность этих исследований выявлять повышенную активность коагуляции, тромбоинемии и претромботические состояния. В то же время уровень фибриногена в плазме крови у ликвидаторов, варьируя в широких пределах от 2,86 до 7,56 г/л, в среднем достоверно ($p < 0,05$) отличался от такового у лиц группы сравнения (табл. 1). Изучение уровня фибриногена в плазме в зависимости от риска ССО (табл. 2) показало, что достоверность отличий была характерна для пациентов с риском ССО 4; для пациентов с риском ССО 2 различия были недостоверны. Частота встречаемости гиперфибриногемии в исследуемой группе составила 42,3%. Достоверных отличий по частоте встречаемости гиперфибриногемии в подгруппах риск ССО 2 (40%) и риск ССО 4 (42,8%) выявлено не было ($p = 0,65$). Известно, что фибриноген является критерием плохого прогноза у больных с БСК. Он ассоциирован с такими факторами риска, как курение, уровень липидов и глюкозы в крови, ожирение, уровень артериального давления, физическая активность [7]. Фибриноген вовлечен в атерогенез, стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, он обнаруживается в атеросклеротических бляшках [8]. Уровень фибриногена увеличивается после инсульта, а его повышение ассоциируется с последующими сердечно-сосудистыми эпизодами [2]. Результаты исследования по определению уровня фибриногена у ликвидаторов с сердечно-сосудистой патологией, полученные нами, согласуются с данными других авторов [9–11].

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у здоровых доноров и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Ме [25%;75%])

Показатель	Здоровые доноры n = 106	Ликвидаторы n = 74	Референтный интервал
Возраст, лет	50,8 [48,0;53,0]	60,3* [57,0;66,0]	–
<i>Показатели плазменного гемостаза в плазме крови</i>			
Фибриноген, г/л	4,05 [3,60;4,50]	4,55* [4,01;5,10]	1,6–4,6
ФПА, нг/мл	5,8 [4,2;8,9]	7,0 [4,7;14,8]	2–12
D-димер, нг/мл	160,0 [146,0;187,0]	161,1 [100,0;215,9]	0–255
<i>Маркеры дисфункции эндотелия</i>			
ТПА, нг/мл	2,95 [1,9;5,5]	7,61* [2,0;15,3]	2–8
ИАП, нг/мл	41,8 [36,0;52,1]	38,0 [27,0;52,0]	8–63
ФВ, Ед/мл	0,70 [0,5;1,2]	0,80 [0,5;1,2]	0,5–1,5
<i>Показатели тромбоцитарного гемостаза</i>			
P-селектин, %	6,45 [4,3;8,2]	10,4*** [6,3;15,9]	4,0–10,0

Условные обозначения: ФПА – фибринопептид А; ТПА – тканевой активатор плазминогена; ИАП – ингибитор активатора плазминогена; ФВ – фактор Виллебранда; * – значимое отличие от здоровых доноров ($p < 0,05$); ** – значимое отличие от здоровых доноров ($p < 0,01$); *** – значимое отличие от здоровых доноров ($p < 0,005$).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели у здоровых доноров и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в зависимости от риска ССО (Ме [25%;75%])

Показатель (референтный интервал)	Здоровые доноры n = 106	Ликвидаторы n = 74		
		Риск ССО 2 n = 22	Риск ССО 3 n = 17	Риск ССО 4 n = 35
Возраст, лет	50,8 [48,0;53,0]	57,0 [51,0;60,0]	59,0 [52,0;64,0]	64,0 [60,1;68,0]
<i>Показатели плазменного гемостаза в плазме крови</i>				
Фибриноген, (1,6–4,6) г/л	4,05 [3,60;4,50]	4,41 [4,18;4,99]	Мало данных (n = 2)	4,55** [4,0;5,1]
ФПА, (2–12) нг/мл	5,8 [4,2;8,9]	7,12 [3,76;12,3]	5,20 [3,54;7,84]	7,37* [5,37;18,0]
D – димер (0–255) нг/мл	160,0 [146,0;187,0]	179,9 [135,0;195,1]	135,0 [100,0;155,0]	174,8 [100,0;231,5]
<i>Маркеры дисфункции эндотелия</i>				
ТПА (2–8) нг/мл	2,95 [1,9;5,5]	7,7*** [2,8;12,6]	13,8*** [10,2;19,5]	2,95 [1,1;12,3]
ИАП (8–63) нг/мл	41,8 [36,0;52,1]	37,0 [31,0;52,0]	42,0 [27,0;99,0]	38,0 [27,0;46,0]
ФВ (0,5–1,5) Ед/мл	0,70 [0,5;1,2]	0,70 [0,50;1,0]	0,90 [0,55;1,30]	0,80 [0,50;1,20]
<i>Показатели тромбоцитарного гемостаза</i>				
P-селектин, (4,0–10,0)%	6,45 [4,3;8,2]	11,1*** [9,0;17,5]	13,2*** [8,3;25,7]	8,1 [5,7;12,5]

Условные обозначения: КИМ – коэффициент интима-медиа; СРР – С-реактивный белок; ФПА – фибринопептид А; ТПА – тканевой активатор плазминогена; ИАП – ингибитор активатора плазминогена; ФВ – фактор Виллебранда; * – значимое отличие от здоровых доноров ($p < 0,05$); ** – значимое отличие от здоровых доноров ($p < 0,01$); *** – значимое отличие от здоровых доноров ($p < 0,005$).

Концентрация ФПА в плазме пациентов в целом достоверно не повышалась, однако у лиц с риском ССО 4 широко варьировала от 2,67 до 55,0 нг/мл и была существенно выше, чем в группе сравнения. Превышение верхней границы референтного интервала отмечалось у 35,7% пациентов в данной группе (см. табл. 1, 2).

Средняя концентрация D-димера достоверно не отличалась от группы сравнения, также не были выявлены достоверные отличия при сравнении этого показателя в исследуемой группе в зависимости от риска ССО. В то же время в группе пациентов с риском ССО 4 у 12,1% обследованных отмечалось превышение верхней границы референтного интервала, максимальные значения D-димера в плазме в исследуемой группе достигали уровня 902,7 нг/мл (см. табл. 1, 2).

Концентрация антигена ТАП в плазме крови в исследуемой группе варьировала в широких пределах от 0,5 до 46,9 нг/мл, но средние значения в 2,6 раза превышали средние значения этого показателя в группе сравнения (см. табл. 1). Сравнительный анализ уровня антигена ТАП в зависимости от риска ССО показал, что в группе риска ССО 3 ТАП в 4,7 раз выше, чем в группе здоровых доноров, а у 80% обследованных выявлялось увеличение этого маркера в сравнении с референтным интервалом (см. табл. 2). Отличия между группами были достоверны. В группе риска ССО 2 у 42,8% пациентов отмечалось превышение референтного интервала антигена ТАП и были получены достоверные различия в сравнении со здоровыми донорами. Повышенный уровень антигена ТАП ассоциирован с частотой возникновения острых тромботических состояний у больных с ИБС и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий [12]. Причины повышения ТАП до конца неясны. Это может быть физиологической реакцией организма на появление внутрисосудистых отложений фибрина, гемодинамически незначимых и клинически не проявляющихся, или на повышение концентрации тромбина, который является одним из стимуляторов синтеза и секреции ТАП [13]. В группе пациентов с риском ССО 4 достоверных отличий по этому показателю в сравнении со здоровыми донорами получено не было.

Концентрация антигена ИАП в плазме больных варьировала от 8,0 до 179,0 нг/мл и не отличалась достоверно от показателей у здоровых доноров. Однако в группе пациентов с риском ССО 3 было отмечено превышение верхней границы референтного интервала уровня

антигена ИАП в 2,8 раз у 41,2% обследованных (табл. 1, 2).

Уровень ФВ в плазме крови у ликвидаторов находился в пределах референтного интервала (0,5–1,5 Ед/мл) и не отличался от уровня ФВ в группе сравнения. Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь ФВ с коэффициентом интима-медиа (КИМ) ($r = 0,49$, $p < 0,05$) у пациентов с риском ССО 2, а с D-димером – у пациентов с риском ССО 4 ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Известно, что ФВ является маркером дисфункции эндотелия и фактором риска развития артериального тромбоза [14]. В ряде экспериментов установлена связь повышенной концентрации ФВ со степенью повреждения эндотелия и выявлена корреляция с концентрацией эндотелина в плазме крови [15].

Анализ функциональной активности тромбоцитов выявил достоверное увеличение экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов в исследуемой группе в сравнении со здоровыми донорами; у 42,8% пациентов отмечалось превышение верхней границы референтного интервала (см. табл. 1). По мере прогрессирования заболевания и нарастания рисков ССО представительство Р-селектина на поверхности тромбоцитов увеличивалось, то есть увеличивалось количество активированных клеток (см. табл. 2). У пациентов с риском ССО 2 и риском ССО 3 концентрация Р-селектина достоверно различалась по сравнению со здоровыми донорами, а гиперактивность тромбоцитов встречалась у 47,6% и у 73,3% обследованных соответственно. Неожиданно для нас эта тенденция обрывалась у пациентов с риском ССО 4, у которых средние значения концентрации Р-селектина находились в пределах референтного интервала, достоверных различий со здоровыми донорами получено не было. Вероятное объяснение этого факта – более активная антиагрегантная терапия у больных с высоким риском ССО, приверженность пациентов лечению. Несмотря на это, у 26,5% обследованных сохранялось превышение верхней границы референтного интервала. Анализ связей Р-селектина показал достоверную положительную связь с КИМ ($r = 0,52$, $p < 0,05$) и с ФПА ($r = 0,62$, $p < 0,05$) в группе пациентов с риском ССО 2.

Анализ плазменных и тромбоцитарных показателей в зависимости от проводимой терапии показал, что у пациентов, не получавших медикаментозную терапию, имели место более выраженные нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза и состоянии эндотелия (табл. 3).

Таблица 3

Показатели плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в зависимости от терапии (Ме [25%;75%])

Показатели	Антиагрегантная терапия		Антигипертензивная терапия	
	Да (n = 15)	Нет (n = 58)	Да (n = 31)	Нет (n = 42)
Фибриноген (1,6–4,6) г/л	4,84 [4,55;4,98]	4,34 [3,93;5,10]	4,52 [4,09;5,33]	4,69 [3,93;5,10]
ФВ (0,5–1,5) Ед/мл	0,9 [0,60;1,40]	0,70 [0,50;1,10]	0,85 [0,55;1,35]	0,70 [0,55;1,05]
D-димер (0–255) нг/мл	158,1 [91,1;251,0]	168,5 [115,0;205,8]	158,1 [100,0;231,5]	168,5 [105,0;207,5]
ТПА (2–8) нг/мл	3,0 [1,10;5,9]	10,6* [2,6;15,3]	3,55 [1,15;10,8]	11,8* [4,79;17,2]
ИАП (8–63) нг/мл	33,0 [18,0;42,0]	42,0* [28,0;59,0]	40,5 [30,9;48,0]	35,0 [26,0;56,0]
ФПА (2–12) нг/мл	7,14 [4,2;15,2]	6,95 [4,75;13,5]	7,37 [5,1;16,2]	5,78 [4,48;14,8]
P-селектин (4,0–10,0)%	7,40 [5,5;13,9]	11,0* [7,1;16,4]	7,8 [5,7;11,0]	11,9* [7,3;21,6]

Условные обозначения: ФПА – фибринопептид А; ТПА – тканевой активатор плазминогена; ИАП – ингибитор активатора плазминогена; ФВ – фактор Виллебранда; * – значимое отличие между группами ($p < 0,05$).

Средний уровень ТАП в плазме у пациентов, не получавших антиагреганты, в 3,5 раза был выше, а превышение референтного интервала наблюдалось достоверно чаще у 53% ликвидаторов ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены при исследовании влияния антигипертензивной терапии на уровень ТАП. Так, в группе пациентов, не принимавших антигипертензивные препараты, отмечалось достоверное увеличение ТАП выше референтного интервала у 56,7% пациентов ($p < 0,05$). Различия между группами получавших и не получавших антиагрегантную и антигипертензивную терапию были достоверны ($p < 0,05$). Анализ связей ТАП показал достоверную положительную связь с С-реактивным белком ($r = 0,48$, $p < 0,005$), ИАП ($r = 0,35$, $p < 0,05$) и отрицательную связь с ФПА ($r = -0,38$, $p < 0,05$) в группе пациентов без терапии.

Анализ уровня ИАП в зависимости от терапии выявил достоверные различия в группе пациентов, не принимавших антиагреганты, в сравнении с принимавшими ($p < 0,05$); превышение референтного интервала ИАП отмечалось у 23,6%. Достоверных различий уровня ИАП в зависимости от антигипертензивной терапии получено не было. Корреляционный анализ продемонстрировал прямую достоверную связь ИАП с С-реактивным белком ($r = 0,59$, $p < 0,05$), фибриногеном ($r = 0,63$, $p < 0,05$), диастолическим ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и систолическим АД ($r = 0,58$, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ уровня экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов выявил достоверные его увеличение в группе пациентов, не получавших как антиагрегантную,

так и антигипертензивную терапию, в сравнении с ликвидаторами, получавшими соответствующую терапию. Увеличение концентрации Р-селектина отмечалось у 62,5% пациентов, не получавших антиагрегантную и антигипертензивную терапию, в сравнении с референтным интервалом.

Сопоставление параметров гемостаза, наиболее полно отражающих изменения, характерные для сердечно-сосудистой патологии – активацию коагуляционных и тромбоцитарных механизмов, дисфункцию эндотелия, – выявило нарушения во всех звеньях, что соответствует распространенности и выраженности атеротромботического процесса у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [5]. Наиболее яркие изменения отмечены в содержании Р-селектина, уровне фибриногена и содержании ТАП. Эти изменения соответствуют механизмам активации гемостатических реакций при атеросклеротическом поражении. Состояние повышенной активности тромбоцитов, их готовность вступать во взаимодействие с поврежденной сосудистой стенкой, утратившей антитромботические свойства – основной механизм развития неблагоприятных сосудистых событий [2]. Ожидаемые результаты повышения таких хорошо известных маркеров активации свертывания, как D-димер и антиген ФВ, не подтвердились. В то же время были прослежены связи уровня ФВ с D-димером и КИМ в отдельных группах больных – отражение состояния сосудистой стенки и процессов активации гемостатических реакций. Две причины вероятны для объяснения таких результатов – неоднородность группы ликвидаторов по степени выраженности по-

ражения сосудистого русла и рискам ССО и неоднородность в получаемой ими терапии. Необходимо также учитывать и тот факт, что ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС подвергались тщательному диспансерному наблюдению в течение более 20 лет, что не могло не сказаться как на выявляемости БСК, так и на характере течения болезни и реализации механизмов, лежащих в основе патологических процессов при повреждении сосудистого русла.

Результаты анализа изменений в характере гемостазиологических сдвигов у исследуемой группы больных показали, что ликвидаторам с меньшим сосудистым риском присущи более выраженные нарушения в тромбоцитарной активации и состоянии эндотелия. Повышение риска ССО парадоксально вело к снижению экспрессии Р-селектина, но более выраженной коагуляционной активности. Объяснение этого феномена лежит в соотношении развивающихся нарушений гемостаза и проводимой терапии, которая была более активной и комплексной у больных с более высоким сосудистым риском. Так, почти все больные группы ССО 4 получали антигипертензивную и/или антиагрегантную терапию, что приводило к уменьшению реакции эндотелия и активности тромбоцитов. В то же время те процессы, которые не подвергаются прямому лекарственному воздействию, сохраняли свою активность, что проявилось в повышении уровня фибриногена и ФПА. ФПА является наиболее ранним маркером активации плазменного гемостаза, формирующимся в процессе воздействия главного энзима свертывания – тромбина на фибриноген. Этот процесс сопровождается отщеплением от молекулы фибриногена фибринопептидов А и В с образованием фибрин-мономера и его дальнейшей полимеризацией. Дополнительной причиной активного формирования ФПА, вероятно, является и повышенный уровень фибриногена. Фибриноген широко известен как белок острой фазы воспаления, маркер активации свертывания и прогностически неблагоприятный признак в течении сердечно-сосудистых заболеваний [16]. К сожалению, очень небольшое количество больных, в том числе из группы риска ССО 4, получали статины, которые могли бы не только устранить дислипидемию, но и, вероятно, снизить уровень фибриногена в силу известного противовоспалительного эффекта.

Эндотелиальная дисфункция наиболее ярко проявилась повышением уровня ТАП. Его прогрессивное увеличение по мере нарастания

риска ССО связано с гемодинамическими воздействиями на фоне артериальной гипертензии и атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. Низкий уровень ТАП в группе риска ССО 4, несомненно, объясняется активной терапией гипертонической болезни, что, возможно, сказалось вторично и на экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов по принципу «меньший сигнал – меньшая активность». Данный тезис подтверждается наличием корреляционных связей между ФПА, КИМ и уровнем Р-селектина.

Выводы

1. По результатам проведенного комплексного исследования установлено, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеют место нарушения во всех звеньях системы гемостаза. Так, повышенная функциональная активность тромбоцитов проявилась увеличением экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов; эндотелиальная дисфункция – повышением концентрации ТПА в плазме крови, а высокая коагуляционная активность – гиперфибриногенемией.

2. Характер изменений гемостазиологических сдвигов зависит от тяжести и прогрессирования заболевания и может подвергаться редукции при активной патогенетической терапии.

Литература

1. *Распространенность* и клиническая значимость мультифокального атеро-склероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.Б. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап, Л.С. Барбараш // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 66–71.
2. *Суслина, З.А.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова. – М.: Медицинская книга, 2005. – 248 с.
3. *Шифман, Ф.Д.* Патифизиология крови / Ф.Д. Шифман: пер. с англ. – М.; СПб. – 2007. – 448 с.
4. *Шантырь, И.И.* Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов / И.И. Шантырь, О.М. Астафьев, Н.А. Мухина, Н.В. Макарова; под ред. С.С. Алексанина // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. – СПб., 2008. – С. 30–51.

5. Астафьев, О.М. Эпидемиологическая характеристика болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в северо-западном регионе России / О.М. Астафьев, Н.В. Макарова ; под ред. С.С. Алексанина // Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. – СПб. : Политехника-сервис, 2010. – Раздел I. – 344 с.
6. Всероссийское научное общество кардиологов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru>, вход свободный.
7. Feinbloom, D. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events / D. Feinbloom, A. Kenneth // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – P. 2043–2053.
8. Aono, Y. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions / Y. Aono, O. Takayoshi, M. Kikuya // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2007. – Vol. 27. – P. 963–968.
9. Тлепшуков, И.К. Изменения гемостатического гомеостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / И.К. Тлепшуков, М.В. Балуда, А.Ф. Цыб // Гематология и трансфузиология. – 1998. – № 1. – С. 39–41.
10. Кручинский, Н.Г. Механизмы формирования гемостазиопатий в условиях низкоуровневого радиационного воздействия после катастрофы на Чернобыльской АЭС / Н.Г. Кручинский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – № 4. – С. 8–17.
11. Сушкевич, Г.Н. Дизрегуляторная патология системы гемостаза / Г.Н. Сушкевич ; под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского // Дизрегуляторная патология системы крови. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – Гл. 14. – С. 404–427.
12. Добровольский, А.Б. Роль компонентов фибринолиза в атеротромбогенезе / А.Б. Добровольский, Е.П. Панченко, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 1996. – № 5. – С. 68–72.
13. William, P. Vascular Functions of the Plasminogen Activation System / P. William, G. Nadish, S. Madhavi // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2007. – Vol. 27. – P. 1231–1237.
14. Vicher, U. Von Willebrand factor endothelial dysfunction and cardiovascular disease // Thrombosis and haemostasis – 2006. – Vol. 4. – P. 1186–1193.
15. Galatiues, S. Endothelin and von Willebrand factor as parameters of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Galatiues, H. Wroblewski // Am. Heart. – 1999. – Vol. 137. – P. 549–554.
16. Held, C. Inflammatory and hemostatic markers in relation to cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris Results from the APSIS. / C. Held, P. Hjerdahl, W. Hakan // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148. – P. 179–188.

Тел.:

e-mail: