© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.132.2-008.64-089:616.13:612.115
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15005>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

И. Ф. Шлык¹, Р. В. Сидоров², С. В. Шлык²

¹ Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону,
Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

EFFECT OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION ON HEMOSTASIS IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS

Shlyk I. F.¹, Sidorov R. V.², Shlyk S. V.²

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

У пациентов с ИБС, которым выполнено коронарное шунтирование (КШ), проведена оценка состояния гемостаза до вмешательства и через 6 месяцев после. Определена взаимосвязь выявленных изменений с уровнем эндотелина-1 в сыворотке крови. Оценка гемостаза проводилась методом тромбодинамики, уровень эндотелина-1 определяли с помощью иммуноферментного анализа. Установлено повышение тромбогенного потенциала плазмы крови и уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС до КШ. Через 6 месяцев после КШ у пациентов с неблагоприятным исходом выявлено сохранение гиперкоагуляции и положительная связь этих изменений с повышенным уровнем эндотелина-1. Результаты данной работы могут быть использованы для оптимизации консервативного лечения ИБС у пациентов после КШ с целью профилактики осложнений.

Ключевые слова: тромбодинамика, эндотелин-1, коронарное шунтирование

In patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass surgery, hemostasis was assessed before intervention and 6 months after. The relationship of the identified changes with the level of endothelin-1 in serum was determined. Assessment of hemostasis was performed by thrombodynamic, the level of endothelin-1 was determined using enzyme immunoassay. An increase in the thrombogenic potential of blood plasma and the level of endothelin-1 in serum was established in patients with coronary artery disease before CABG. 6 months after CABG in patients with an unfavorable outcome, the preservation of hypercoagulation and the positive association of these changes with an increased level of endothelin-1 were revealed. The results of this work can be used to optimize the conservative treatment of coronary artery disease in patients after CABG, in order to prevent complications.

Keywords: thrombodynamics, endothelin-1, coronary bypass

Для цитирования: Шлык И. Ф., Сидоров Р. В., Шлык С. В. ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):28-31. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15005>

For citation: Shlyk I. F., Sidorov R. V., Shlyk S. V. EFFECT OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION ON HEMOSTASIS IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):28-31. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15005> (In Russ.)

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КШ – коронарное шунтирование

В настоящее время хирургический метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС), а именно коронарное шунтирование (КШ), является самой частой операцией в плановой кардиохирургии [1]. Показания к данному методу определяются в зависимости от анатомических особенностей коронарного русла и степени его поражения. Известно, что КШ положительно влияет на прогноз заболевания и характеризуется меньшим количеством повторных реваскуляризаций [2]. Однако, как бы успешно не была про-

ведена операция, существует комплекс факторов, которые могут значительно ухудшать исход коронарного шунтирования. Например, таковыми являются повышение тромбогенного потенциала крови и эндотелиальная дисфункция, которые являются причиной несостоятельности коронарных шунтов и раннего появления признаков стенокардии напряжения [3]. Данная взаимосвязь не случайна. Эндотелий сосудистой стенки – мощный паракринный орган, обладающий антикоагулянтными свойствами [4]. При наличии дисфунк-

ции эндотелия происходит секреция мощного вазоактивного фактора – эндотелина-1, который опосредованно поддерживает вазоконстрикцию, нарушение реологических свойств крови, что в конечном итоге приводит к гиперкоагуляции [5]. Система гемостаза является сложной, многокомпонентной динамической структурой, состоящей из центральных органов (костный мозг, печень, селезенка), периферических образований, в том числе эндотелия сосудистой стенки, местных и центральных регуляторов (нейрогуморальных) [6]. В частности, эндотелий сосудистой стенки синтезирует и выделяет в кровоток фосфолипиды, простаглицлин, компоненты калликреин-кининовой системы, эндотелин [7, 8].

В литературе встречаются данные об изучении отдельных звеньев гемостаза и взаимосвязь их с факторами эндотелиальной дисфункции, а именно гомоцистеином, циркулирующими эндотелиальными клетками, однако исследования подобного рода дают неполную информацию, так как процесс свертывания крови носит не только временной характер, но и пространственный. Кроме того, в литературных источниках отсутствует информация о применении глобального теста оценки свертывания крови – тромбодинамики у пациентов с ИБС, перенесших КШ, и взаимосвязи результатов ее параметров с эндотелином-1.

В связи с чем целью настоящей работы явилось изучение в динамике показателей гемостаза, с помощью пространственно-временного метода оценки свертывания крови – тромбодинамики, и оценка взаимосвязи ее параметров с эндотелином-1 как маркером дисфункции эндотелия у пациентов, перенесших КШ.

Материал и методы. Исследование выполняли на базе кардиохирургического отделения Ростовского государственного медицинского университета, кардиологического отделения областной клинической больницы. На первом этапе методом тромбодинамики было обследовано 47 пациентов с ИБС, вошедших в основную группу, которым показано выполнение КШ. Всем пациентам до проведения КШ также исследовали уровень эндотелина-1. Затем через 6 месяцев наблюдения все пациенты были разделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 18 пациентов, имеющих неблагоприятный исход КШ. Во 2-ю подгруппу вошли 29 пациентов, у которых отсутствовали отрицательные события после КШ. К неблагоприятному исходу КШ относили: вновь перенесенный инфаркт миокарда (10 %), появление стенокардии напряжения высокого функционального класса (70 %) и жизнеугрожающих нарушений ритма (20 % случаев). Средний возраст пациентов основной группы составил $56,4 \pm 2,6$ лет, количество пораженных коронарных артерий – $3,5 \pm 0,56$, длительность ишемической болезни сердца – $13,6 \pm 2,1$ лет. Постинфарктный кардиосклероз имелся у 70 % больных. У всех пациентов присутствовала медикаментозно корректируемая гипертоническая болезнь. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса I стадии имела в 55 %, II стадии – в 45 % случаев. Пациенты основной группы имели стаж курения $30,6 \pm 1,9$ лет. Пациенты сформированных через 6 месяцев подгрупп по возрасту, длительности ИБС, постинфарктному кардиосклерозу, сердечной недостаточности и гипертонической болезни не различались. Всем пациентам основной группы выполнено коронарное шунтирование артериальными кондуктами, на работающем сердце.

Критериями исключения явились: заболевания крови, ревматические заболевания, ранее перенесенные тромбозы, сахарный диабет, онкологические

заболевания, состояния, требующие приема антикоагулянтов. После выписки из стационара пациентам рекомендована консервативная терапия, согласно современным рекомендациям и стандартам лечения ИБС. Через 6 месяцев наблюдения всем пациентам основной группы проведен контроль тромбодинамики и уровня эндотелина-1. Группу контроля составили 19 лиц мужского пола в возрасте $48,9 \pm 3,07$ лет без признаков ИБС, отсутствие которой подтверждено проведением нагрузочных стресс-тестов ЭКГ. Исследование показателей тромбодинамики и содержание эндотелина-1 в этой группе оценивали однократно.

Показатели тромбодинамики оценивали с помощью прибора «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ГемаКор, Россия). Данное исследование проводилось непосредственно перед оперативным вмешательством, с отменой антиагрегантов за 7–10 дней. Методом тромбодинамики оценивали следующие показатели: скорость роста сгустка (V , мкм/мин), задержка роста сгустка (T_{lag} , мин), начальная скорость роста сгустка (V_i , мкм/мин), размер сгустка через 30 минут (Cs , мкм), плотность сгустка (D , усл. ед.), время появления спонтанных сгустков (T_{sp} , мин). Цельную кровь набирали в пробирки, содержащие 3,2 % раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Далее с помощью центрифугирования в течение 15 минут при 1600 g получали свободную от тромбоцитов плазму. Образцы плазмы использовали для исследования согласно рекомендованному алгоритму.

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (Biomedica, Германия).

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие.

Статистический анализ результатов проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом использовали модуль описательной статистики с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q_{25} ; Q_{75}). Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна – Уитни, в динамике лечения – по критерию Вилкоксона. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро – Уилка. Тесноту связи показателей с содержанием эндотелина-1 и статистическую значимость связи определяли с помощью корреляционного анализа. Статистическая значимость считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Показатели тромбодинамики и содержания эндотелина-1 в сыворотке крови в контрольной и основной группах до коронарного шунтирования представлены в таблице 1. Величины средних выборочных и медиан были близкими по значению, что свидетельствовало о симметричности разброса данных около средней.

При оценке показателей тромбодинамики у пациентов основной группы выявлено значительное увеличение скорости роста фибринового сгустка, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При этом показатель задержки роста сгустка статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание значимое увеличение в основной группе начальной скорости роста сгустка, а также его размер через 30 минут исследования ($p < 0,05$). Плотность образованного сгустка была сопоставима в обеих группах ($p > 0,05$). Следует отметить, что в группе контроля не наблюдалось появления спонтанных сгустков во время регистрации тромбодинамики, при этом наличие феномена отмечено у 50 % пациентов основной группы.

Таблица 1

Показатели тромбодинамики и содержания эндотелина-1 в сыворотке крови больных до коронарного шунтирования и в контроле

Показатель	Стат. величина	Основная группа (n=47)	Контрольная группа (n=19)	p
V, мкм/мин	M±m	31,86±1,64	24,35±0,77	0,0002
	Me	30,6	23,9	
	[25; 75]	[27,0; 33,5]	[22,6; 26,6]	
Ttag, мин	M±m	1,23±0,08	1,17±0,05	0,951
	Me	1,10	1,1	
	[25; 75]	[0,9; 1,4]	[1,1; 1,3]	
Vi, мкм/мин	M±m	46,51±1,39	43,05±1,14	0,025
	Me	46,75	43,75	
	[25; 75]	[44,3; 50,1]	[39,5; 44,5]	
Cs, мкм	M±m	1091,6±42,6	992,6±32,3	0,049
	Me	1097,0	969,5	
	[25; 75]	[1006,0; 1176,0]	[945,0; 1059,0]	
D, усл. ед.	M±m	26198,7±596,8	24559,0±360,6	0,132
	Me	25724,5	24459,0	
	[25; 75]	[24143,0; 27650,0]	[23678,0; 25838,0]	
Эндотелин-1, пмоль/л	M±m	1,4±0,2	0,2±0,001	0,00003
	Me	1,3	0,1	
	[25; 75]	[0,9; 2,0]	[0,1; 0,3]	

Примечание. Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна – Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Содержание эндотелина-1 в группе пациентов с ИБС превышало значения контроля в 7 раз ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышенном тромбогенном потенциале крови и присутствии эндотелиальной дисфункции как провоцирующего фактора выявленных изменений.

При разделении пациентов основной группы на подгруппы через 6 месяцев после проведенного коронарного шунтирования были выявлены изменения в системе гемостаза (табл. 2).

Стоит отметить, что в подгруппе с неблагоприятными событиями установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение скорости роста фибринового сгустка по сравнению со 2-й подгруппой. При этом значение задержки роста сгустка внутри подгрупп значимо не изменялось ($p > 0,05$). В 1-й подгруппе имело место значимое увеличение размера кровяного сгустка по сравнению со 2-й подгруппой ($p < 0,05$). Обращает внимание повышение значения эндотелина-1 в 4 раза ($p < 0,05$) в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й. В связи с чем можно предположить, что проведение оперативного вмешательства существенно не улучшает прогноз пациентов с ИБС при сохраняющихся расстройствах гемостаза и эндотелиальной дисфункции.

При оценке динамики показателя появления спонтанных сгустков у пациентов обеих подгрупп после оперативного вмешательства отмечена тенденция к его увеличению в 1-й подгруппе, однако это изменение не имело статистической значимости (до операции $1,6 \pm 0,9$ минуты; после операции – $2,34 \pm 1,1$ минуты, $p = 0,5$), но наблюдалось у 80 % пациентов.

При получении данных результатов был проведен корреляционный анализ между показателями эндотелина-1 и тромбодинамики. В подгруппе 1 выявлена положительная прямая связь уровня эндотелина-1 со следующими показателями тромбодинамики: скоростью роста сгустка ($R = 0,59$; $p = 0,0001$), начальной скоростью роста сгустка ($R = 0,42$; $p = 0,0003$), размером сгустка через 30 минут исследования ($R = 0,45$; $p = 0,001$), со временем появления спонтанных сгустков ($R = 0,46$; $p = 0,001$). Показатель эндотелина-1 не оказывал значимого влияния на задержку роста сгустка и его плотность. В подгруппе 2 статистически значимой зависимости не выявлено. Данные изменения подчеркивают триггерную роль эндотелина-1 в поддержании гиперкоагуляции.

Таблица 2

Показатели гемостаза и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования

Показатель	Стат. величина	Подгруппа 1 (n=18)	Подгруппа 2 (n=29)	p
V, мкм/мин	M±m	30,62±0,9	26,3±0,46	0,001
	Me	29,8	26,25	
	[25; 75]	[27,9; 32,7]	[25,4; 27,7]	
Ttag, мин	M±m	1,24±0,06	1,19±0,05	0,9
	Me	1,2	1,15	
	[25; 75]	[1,1; 1,3]	[1,1; 1,2]	
Vi, мкм/мин	M±m	48,51±1,47	46,37±0,71	0,6
	Me	46,9	46,9	
	[25; 75]	[43,5; 54,6]	[44,05; 48,4]	
Cs, мкм	M±m	1168,2±39,7	1018,5±22,6	0,007
	Me	1149,0	1007,0	
	[25; 75]	[1036,0; 1227,0]	[969,5; 1068,0]	
D, усл. ед.	M±m	25822,7±843,07	24662,08±333,02	0,13
	Me	26209,0	24469,0	
	[25; 75]	[23345,0; 28065,0]	[23728,0; 25936,0]	
Эндотелин-1, пмоль/л	M±m	1,38±0,2	0,35±0,09	0,002
	Me	1,15	0,3	
	[25; 75]	[0,4; 2,0]	[0,09; 0,45]	

Примечание. Различия средних величин между подгруппами оценивали по критерию Манна – Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Изменения показателей тромбодинамики, указывающие на гиперкоагуляцию у пациентов основной группы, объясняются наличием иммуно-воспалительных медиаторов вследствие атеросклероза, вызывающих дисфункцию эндотелия, о чем свидетельствует повышение эндотелина-1 в сыворотке крови [9, 10].

Не менее интересными представляются изменения состояния гемостаза у пациентов в подгруппах после проведенного коронарного шунтирования, которые в целом согласуются с данными литературы. Так, в работе Е. А. Номоконовой у пациентов с хронической ИБС оценивали компоненты фибриногенового пула, тромбинемии и фибринолиза до коронарного шунтирования и через 3 месяца после и было отмечено сохраняющееся повышение D-димера, которое коррелировало с неблагоприятными со-

бытиями после оперативного вмешательства [11]. Однако оценка связи гомоцистеина и эндотелина-1 с D-димером в этой работе не проводилась. Влияние эндотелина-1 на показатели тромбодинамики, установленные в настоящей работе, объясняется тем, что эндотелин выступает мощным индуктором процесса воспаления, повышая экспрессию провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка [12, 13]. При этом следует отметить, что в раннем послеоперационном периоде и после выписки из стационара все пациенты получают низкомолекулярные гепарины и антиагреганты, что, однако, не решает

проблемы системы гемостаза. В связи с этим требуются дальнейшие исследования для возможной оптимизации антитромботической терапии после коронарного шунтирования.

Заключение. Оценка показателей тромбодинамики перед проведением коронарного шунтирования может служить основой разработки индивидуальной тактики ведения пациента в послеоперационном периоде и оптимизации терапии с целью профилактики осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Бокерия Л. А., Милюевская Е. Б., Кудзоева З. Ф., Прянишников В. В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2018. [Bokerija L. A., Milievskaja E. B., Kudzoeva Z. F., Prjanishnikov V. V. Serdechno-sosudistaja hirurgija – 2017. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobraschenija. M.: NMICSSH im. A.N. Bakuleva, 2018. (In Russ.)].
2. Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Власова Э. Е., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М. Хирургическое лечение ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2014;30:21-52. [Akchurin R. S., Shirjaev A. A., Vlasova E. E., Vasil'ev V. P., Galjautdinov D. M. Surgical treatment of IHD. *Russkij medicinskij zhurnal*. – *Russian medical journal*. 2014;30:21-52. (In Russ.)].
3. Атамдзас К. А., Комок В. В., Буненков Н. С., Пягай В. А., Гриненко О. А. [и др.]. Роль генетических маркеров тромбофилии в развитии тромбозов после операции аортокоронарного шунтирования. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2016;15(1):4-10. [Atmadzas K. A., Komok V. V., Bunenkov N. S., Pjagaj V. A., Grinenko O. A. [et al.]. The role of genetic markers of thrombophilia in the development and thrombosis after coronary artery bypass surgery. *Regionalnoe krovoobraschenie i mikrocirkulacija*. – *Regional blood circulation and microcirculation*. 2016;15(1):4-10. (In Russ.)].
4. Moncada S. Endothelium and cardiovascular diseases. *Vascular Biology and Clinical Syndromes*. 2018;5-10. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00001-5>
5. Mayyas F., Al-Jarrah M., Ibrahim K., Mfady D., Van Wagoner D. R. The significance of circulating endothelin-1 as a predictor of coronary artery disease status and clinical outcomes following coronary artery catheterization. *Cardiovasc. Pathol.* 2015;24(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.08.004>
6. Синьков С. В., Заболотских И. Б. Диагностика и коррекция системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017. [Sin'kov S. V., Zabolotskih I. B. Diagnostika i korrekcija sistemy gemostaza. M.: Prakticheskaja medicina, 2017. (In Russ.)].
7. Pi X., Xie L., Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circ. Res.* 2018;123(4):477-494. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>
8. Шлык И. Ф., Сизякина Л. П., Кастанаян А. А., Сидоров Р. В., Мартиросов В. Ю., Шлык С. В. Современный взгляд на оценку состояния вазореактивности у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2016;11(3):88-92. [Shlyk I. F., Sizjakina L. P., Kastanajan A. A., Sidorov R. V., Martirosov V. Ju., Shlyk S. V. The modern view of the assessment of vasoreactivity in patients with acute coronary syndrome. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N. I. Pirogova*. – *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N. I. Pirogov*. 2016;11(3):88-92. (In Russ.)].
9. Wang T., Butany J. Pathogenesis of atherosclerosis. *Diagn. Histopath.* 2017;23(11):473-478. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.11.009>
10. Галаяутдинов Г. С., Чудакова Е. А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2012;1(93):3-7. [Galjautdinov G. S., Chudakova E. A. Features of the hemostatic system in patients with ischemic disease. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. – *Kazan medical journal*. 2012;93(1):3-7. (In Russ.)].
11. Номоконова Е. А., Елыкомов В. А., Ефремушкина А. А., Ананьев Д. А. Параметры системы гемостаза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Медицинский альманах*. 2016;42(2):31-34. [Nomokonova E. A., Elykomov V. A., Efremushkina A. A., Anan'ev D. A. Hemostatic system parameters in patients with chronic coronary artery disease before and after coronary artery bypass surgery. *Medicinskij al'manah*. – *Medical almanac*. 2016;42(2):31-34. (In Russ.)].
12. Dow C. A., Templeton D. L., Lincenberg G. M., Greiner J. J., Stauffer B. L., DeSouza C. A. Elevations in C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans. *Life Sci.* 2016;159:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.030>
13. Внуков В. В., Сидоров Р. В., Милютин Н. П., Ананян А. А., Гвалдин Д. Ю. [и др.]. Содержание провоспалительных цитокинов, пероксиредоксина-1 и активность глутатион-пероксидазы в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Успехи геронтологии*. 2017;2:269-274. [Vnukov V. V., Sidorov R. V., Miljutina N. P., Ananjan A. A., Gvaldin D. Ju. [et al.]. Content of proinflammatory cytokines, peroxiredoxin-1 and glutathione-peroxidase activity in the blood plasma of IHD patients who underwent coronary artery bypass surgery. *Uspehi gerontologii*. – *The successes of gerontology*. 2017;2:269-274. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Шлык Ирина Федоровна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог;
тел.: 89281793987; e-mail: sushkinaif@mail.ru

Сидоров Роман Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 2;
тел.: 89185585509; e-mail: romas-64@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 4;
тел.: 89282295665; e-mail: sushkina-83@mail.ru