

УДК 614.876 : [616.1-079 : 616.8] (477.41)
DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-4-57-65

Н.Н. Зыбина¹, О.В. Тихомирова¹,
О.Н. Старцева¹, Т.В. Вавилова^{1, 2}

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);

² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
(Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

Распространенность болезней системы кровообращения среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) довольно высока и тесно связана с патологией гемостаза. Среди важных факторов риска болезней системы кровообращения в современной медицине активно обсуждается и рассматривается гиперкоагуляционный синдром. Лабораторная диагностика состояния гиперкоагуляции представляет собой сложную задачу, поскольку скрининговые коагулологические тесты лишь косвенно отражают тромбинемия. Современный этап развития лабораторной гемостазиологии характеризуется появлением новых, так называемых «глобальных тестов» оценки состояния плазменного гемостаза, к которым относятся тест генерации тромбина и тест тромбодинамики. Цель – исследование состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с болезнями системы кровообращения. Обследовали 140 мужчин – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в возрасте от 46 до 82 лет, средний возраст – $(63,0 \pm 8,3)$ года с диагнозами дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. Всем пациентам проводили комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Полученные результаты свидетельствуют о формировании гиперкоагуляционного синдрома у ликвидаторов с болезнями системы кровообращения. Наиболее характерными для этой группы пациентов стали значительное увеличение скорости образования фибринового сгустка и формирование спонтанных сгустков в измерительной ячейке на удалении от активатора свертывания, т. е. тех параметров теста тромбодинамики, которые чувствительны к содержанию микровезикул, образующихся при активации тромбоцитов. Установлена связь параметров теста тромбодинамики с применяемой терапией антиагрегантами, атеросклерозом брахиоцефальных артерий и сахарным диабетом.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, Чернобыльская АЭС, ликвидаторы последствий аварии, гиперкоагуляционный синдром, болезни системы кровообращения, инструментальная диагностика, лабораторная диагностика.

Введение

Около 55% всех случаев смерти в России связаны с болезнями сердца и сосудов, причем по уровню общей смертности наша страна значительно опережает все европейские страны (ВОЗ, <http://www.who.int>). На этом неблагоприятном фоне серьезной представляется проблема заболеваемости и смертности в особой субпопуляции россиян, довольно многочисленной и очень ответственной в социальном отношении – ликвидаторов послед-

ствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которые являются объектом диагностики и лечения во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (далее ВЦЭРМ) на протяжении многих лет.

Сегодня на 1-е место среди причин смертности выступают заболевания, в патогенезе которых большую роль играет повышенная способность крови к тромбообразованию [15]. Патофизиология тромбозов при болезнях си-

✉ Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук проф., зав. отд. лаб. диагностики Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: zybinan@inbox.ru;

Тихомирова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. отд. клинич. неврологии и медицины сна Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: Tikhomirova2@rambler.ru;

Старцева Ольга Николаевна – канд. биол. наук, биолог лаборатории клинической химии отд. лаб. диагностики Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: Startceva@mail.ru;

Вавилова Татьяна Владимировна – д-р. мед. наук проф., вед. науч. сотр. отд. лаб. диагностики Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2); зав. каф. клинич. лаб. диагностики и генетики, Сев.-Зап. федер. мед. исслед. центр им. В.А. Алмазова (Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

стемы кровообращения основана, в первую очередь, на активации тромбоцитов, их адгезии к поврежденной стенке сосуда и агрегации. Однако остается открытым вопрос о степени вовлечения плазменных механизмов в формирование атеротромботических поражений. Проблема гиперкоагуляционного синдрома в современной медицине обсуждается активно и рассматривается как важный фактор риска различных заболеваний и, в первую очередь, болезней системы кровообращения.

Лабораторная диагностика состояния гиперкоагуляции представляет собой сложную задачу, поскольку скрининговые коагулогические тесты лишь косвенно отражают тромбинемию. В связи с этим продолжают поиски технологий выявления данного состояния. Современный этап развития лабораторной гемостазиологии характеризуется появлением новых, так называемых «глобальных тестов» оценки состояния плазменного гемостаза, к которым относятся тест генерации тромбина и тест тромбодинамики [9].

Внедрение этих методов в клиническую практику требует накопления доказательной базы взаимосвязей результатов исследования с конкретными клиническими ситуациями, стандартизации всех этапов проведения лабораторного исследования, формирования представлений о возможности принятия клинического решения на основе данных «глобальных тестов».

Данные эпидемиологических исследований показывают, что у ликвидаторов заболеваемость болезнями системы кровообращения значительно больше, чем в общей популяции россиян, а следовательно, увеличен и риск смерти в результате этих заболеваний в будущем [3, 5]. Болезни системы кровообращения среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС тесно связаны с патологией гемостаза [11]. Сравнительный анализ показателей тромбоцитарной активности у данной категории пациентов с учетом степени риска сердечно-сосудистых осложнений показал, что у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС со средним и высоким сосудистым риском имеет место высокая тромбоцитарная активность [1]. При этом среди исследованных факторов риска наибольшее значение имеют артериальная гипертензия и возраст старше 50 лет. Одновременно установлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным увеличением концентрации активатора плазминогена, фибриногена и фибринопептида А в плазме крови у ликви-

даторов с высокой и средней степенью риска сердечно-сосудистых осложнений.

Стойкие изменения системы гемостаза у пациентов с заболеваниями системы кровообращения не всегда купируются проводимой патогенетической терапией, и использование скрининговых коагулогических тестов не позволяет объективно оценивать эту ситуацию. Нарушения гемостаза, безусловно, могут влиять на развитие сосудистой патологии головного мозга, однако диагностические критерии, позволяющие своевременно диагностировать и корректировать гиперкоагуляционные сдвиги, не разработаны. Роль гиперкоагуляции в развитии сосудистого мелкоочагового поражения белого вещества головного мозга не изучалась. Гиперкоагуляционный синдром, как правило, не сопровождается образованием тромбов в сосудистом русле, не имеет ярко выраженной клиники и, к сожалению, его не позволяет выявить скрининговая коагулограмма.

Цель – исследование состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с болезнями системы кровообращения с помощью метода тромбодинамики.

Материал и методы

Обследовали 140 мужчин – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в возрасте от 46 до 82 лет, средний возраст – $(63,0 \pm 8,3)$ года, поступивших в 2014–2016 гг. в отделения кардиологии и неврологии ВЦЭРМ с диагнозами дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. Всем пациентам проводили кардиологическое и неврологическое обследование, комплексное инструментальное обследование, включавшее дуплексное сканирование брахиоцефальных и интракраниальных артерий, суточный мониторинг артериального давления.

В связи с возможным влиянием антиагрегантов на изучаемые параметры тромбодинамики все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия в терапии антиагрегантов: 1-я ($n = 66$) – непринимающие антиагреганты; 2-я ($n = 74$) – принимающие антиагреганты. При этом оказалось, что пациенты 2-й группы были старше, с более активной терапией другими препаратами – бета-блокаторами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p < 0,01$).

Для оценки толщины комплекса интима-медиа (КИМ) брахиоцефальных артерий

и выявления наличия атеросклеротических бляшек использовали ультразвуковой сканер «Toshiba Alpio-300».

Лабораторная диагностика включала определение параметров плазменного гемостаза: определение протромбина по Квику, активированного парциального тромбопластинового времени, тромбинового времени, концентрации фибриногена, активности антитромбина, уровня D-димера, антигена фактора Виллебранда, активности факторов VIII и XII.

Коагуляционные тесты проводили на анализаторе «ACL TOP» («Instrumentation Laboratory», Италия) с использованием наборов реагентов производителя оборудования. Уровень D-димера определяли количественно в плазме методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением, антиген фактора Виллебранда – иммунотурбидиметрическим методом, концентрацию фибриногена – количественно по A. Clauss.

В качестве глобального теста оценки системы плазменного гемостаза использовали тест тромбодинамики (регистратор тромбодинамики фирмы «Гемакор», Россия) – «метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца бестромбоцитарной плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания» [12]. Определяли основные и дополнительные параметры теста тромбодинамики:

- время задержки начала образования сгустка (Tlag, мин) характеризует фазу инициации свертывания, чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания. В норме показатель составляет 0,6–1,5 мин;

- скорость роста сгустка (V, мкм/мин) характеризует фазу распространения свертывания, параметр чувствителен к концентрации микровезикул, увеличение свидетельствует о гиперкоагуляционных состояниях различной природы. В норме скорость роста сгустка составляет 20–29 мкм/мин;

- время появления спонтанных сгустков (Tsp, мин) в объеме плазмы без контакта с активирующим компонентом измерительной кюветы характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы, укорочение этого времени свидетельствует о гиперкоагуляционном состоянии различной природы, чувствителен к повышенной концентрации микровезикул. В норме спонтанные сгустки не образуются или время их образования превышает 30 мин;

- начальная скорость роста сгустка (Vi, мкм/мин) характеризует фазу инициации свертывания, чувствителен к состоянию внешнего и внутреннего пути свертывания. В норме составляет 38–56 мкм/мин;

- размер фибринового сгустка (CS, мкм). Увеличение размера сгустка – свидетельство гиперкоагуляционного состояния различной природы. В норме он составляет 800–1200 мкм;

- плотность сгустка (D, усл. ед.) пропорциональна плотности фибриновой сети, зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII. В норме показатель – 15–32 тыс. усл. ед. [12].

Для оценки полученных результатов использовали референтные интервалы, разработанные фирмой-производителем.

Материалом для исследования служила плазма крови, полученная стандартным способом. Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% цитрата натрия. Во всех случаях антикоагулянт в пробирках был комнатной температуры, соотношение крови и антикоагулянта составляло 9:1. Пробоподготовку для теста тромбодинамики проводили строго в соответствии с рекомендациями производителя оборудования и реактивов [12]. Исследование осуществляли в пределах 1 ч после забора крови.

Определение количества тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, проводили в цельной крови методом проточной цитометрии на проточном цитометре «CYTOMICS FC500» («Beckman Coulter», США) с использованием флуоресцентно-меченых моноклональных антител CD61-FITC и CD62P-PE.

Биохимические исследования выполняли в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ВЦЭРМ на биохимическом анализаторе «UniCelDxC600» («Beckman Coulter», США) с использованием реактивов производителя оборудования. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание ингибитора активатора плазминогена 1-го типа («Technoclone», Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica 10.0. Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии Манна–Уитни. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая величина, SD – среднеквадратичное отклонение, и в виде медианы (Me) и интерквартильных интервалов [$q25$; $q75$].

Результаты и их анализ

На основании комплексного обследования диагноз дисциркуляторная энцефалопатия был установлен у 86% обследованных. По стадиям дисциркуляторной энцефалопатии пациенты распределились следующим образом: I – 47 (38,8%), II – 66 (54,5%), III – 8 (6,6%), т.е. у большинства обследованных лиц диагностирована II–III стадии дисциркуляторной энцефалопатии. У 34% пациентов была диагностирована 0–I степень артериальной гипертензии и почти у 70% – II–III степень. 86 человек из обследуемой группы имели диагноз ишемическая болезнь сердца (61,4%), 25 (17,8%) – сахарный диабет, а еще у 28 пациентов (20%) было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. 26 пациентов (18,5%) имели в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения, а 17 (12,1%) – инфаркт миокарда.

В терапии обследованных пациентов не применялись антикоагулянты. Среди обследуемых лиц 2-й группы было значимо больше пациентов с артериальной гипертензией (75 против 50% в 1-й группе, $p < 0,05$) и ишемической болезнью сердца (75 против 45%, $p < 0,05$), а также с наличием в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда ($p < 0,05$). Именно для пациентов 2-й группы были характерны большая толщина комплекса интима-медиа, большее количество атеросклеротических бляшек и степени стенозирования брахиоцефальных артерий (табл. 1).

Значения скрининговых тестов оценки системы гемостаза у всех обследованных пациентов находились в пределах референтных величин. Уровень фибриногена был повышен у 35,2% больных и в среднем составил 3,7 [3,2; 4,2] г/л. Более чем у 40% пациентов определялись повышенные уровни некоторых параметров гемостаза, свидетельствующих о состоянии гиперкоагуляции. Так, активность фактора VIII выше 150% была определена у 42,5% пациентов – 141 [121; 180]%. Медиана распределения значений ингибитора активатора плазминогена-1 была

44,0 [30,6; 68,3] нг/мл при референтном интервале 7–43 нг/мл. Более 50% пациентов имели умеренно повышенный уровень гомоцистеина, а у 9,2% его значения превышали 20 мкмоль/л. Значение фактора Виллебранда составило в группе обследованных лиц 133 [111; 173]% при норме 40–158%. Активация тромбоцитов, измеренная по экспрессии Р-селектина, также была отмечена только у 18,1% пациентов. При этом не было выявлено различий в уровне Р-селектина в зависимости от приема антиагрегантов. Уровень D-димера был выше в группе пациентов, принимающих антиагреганты, 234 [172; 422] и 174 [133; 246] нг/мл во 2-й и 1-й группах соответственно ($p < 0,001$). Более половины всех обследованных лиц имели уровень D-димера выше верхней границы референтного интервала. Наиболее высокие его значения определялись в группе пациентов со II–III стадией дисциркуляторной энцефалопатии с наличием в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения – 340,2 [173; 516] нг/мл. У пациентов с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии показатели были меньше – 185,4 [136; 263] нг/мл ($p < 0,05$).

Основными показателями теста тромбоэластографии являются скорость образования сгустка и время появления спонтанных сгустков.

У пациентов обследуемой группы средняя скорость образования сгустка была 53,0 [41,3; 67,4] мкм/мин. 5 пациентов из 140 имели значение данного параметра в пределах референтного интервала и еще 35 – до 40 мкм/мин, что составило 20%. В 1-й группе пациентов значения скорости образования сгустка до 40 мкм/мин были зарегистрированы только у 15,1% пациентов, и ни у одного не было значений в пределах референтного интервала. Прием антиагрегантов повлиял на увеличение доли пациентов со скоростью реакции до 40 мкм/мин, которая составила 36,1%. При этом во 2-й группе у 5% пациентов скорость образования сгустков была в пределах референтных величин (табл. 2).

Медиана распределения начальной скорости образования сгустка была 61,6 [57,1;

Таблица 1

Выраженность атеросклероза брахиоцефальных артерий, Me [q25; q75]

Показатель	Группа		p <
	1-я	2-я	
Возраст пациентов, лет	61 [56; 66]	64 [60; 70]	0,01
Толщина комплекса интима-медиа, мм	1,0 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,2]	0,05
Количество атеросклеротических бляшек	1 [0; 2]	1 [0,5; 2,0]	0,05
Стеноз, %	20 [0; 30]	35 [20; 50]	0,01

Таблица 2

Параметры теста тромбодинамики у пациентов с болезнями системы кровообращения, Ме [q25; q75]

Параметр тромбодинамики (референтный интервал)	Группа		p
	1-я	2-я	
Скорость образования сгустка, мкм/мин (20–29)	56,9 [45,7; 67,6]	48,2 [38,7; 64,3]	0,09
Время появления спонтанных сгустков, мин (30 и более)	18,0 [12,0; 23,0]	21,0 [15,0; 35,0]	0,02

68,0] мкм/мин. При том, что 25% обследованных пациентов имели значение начальной скорости образования сгустка в пределах референтного интервала. Существенно повышенная начальная скорость образования сгустка больше 70 мкм/мин выявлена у 15% пациентов. Влияние антиагрегантов на этот параметр было незначительно.

Анализ результатов общей группы пациентов показал, что только у 21% не отмечено образования спонтанных сгустков, а у 56% – спонтанные сгустки появлялись в течение 20 мин.

Учитывая возможное влияние применяемой терапии, был проведен анализ времени образования спонтанных сгустков в группах пациентов, принимающих и непринимающих антиагреганты. Во 2-й группе пациентов не было выявлено появления спонтанных сгустков у 28% лиц, а в 1-й группе – только у 13% ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

В среднем по всей группе обследуемых пациентов время задержки образования сгустка составило ($1,0 \pm 0,25$) мин и практически у всех пациентов было в пределах референтных величин.

Размер сгустка был увеличен практически у всех обследованных лиц, и только у 29,5% он был меньше 1500 мкм, во 2-й группе таких пациентов было 36,1%. У 97 человек (69,2%) размер сгустка был более 1750 мкм, т. е. фактически не определялся (за пределами чувствительности прибора). Прием антиагрегантов привел к снижению этого процента до 55,4 ($p > 0,05$).

Медиана распределения значений плотности сгустка в группе пациентов с болезнями системы кровообращения составила 26239 [23651; 29862] усл. ед. Повышенная плотность сгустка была выявлена у 19,2% обследованных пациентов.

Не было выявлено различий параметров теста тромбодинамики в зависимости от уровня гомоцистеина, общего холестерина и холестерина липопротеинов, глюкозы и других биохимических показателей.

Для выявления возможной взаимосвязи между выраженностью атеросклероза и гиперкоагуляцией было проведено сопоставление параметров тромбодинамики в группах

с нормальной и увеличенной толщиной комплекса интима–медиа (КИМ). В зависимости от толщины КИМ были получены различия во времени образования спонтанных сгустков: ($22,6 \pm 9,9$) мин при толщине КИМ менее 1,0 мм и ($19,1 \pm 8,7$) мин при толщине КИМ более 1,0 мм ($p < 0,05$). Наиболее ярко эти различия выявились в группе пациентов, которые принимали антиагреганты, т. е. в группе с наиболее тяжелым течением заболевания.

Была выявлена зависимость между стадиями дисциркуляторной энцефалопатии и показателем теста тромбодинамики плотность сгустка, который был выше в группе с дисциркуляторной энцефалопатией II–III стадии по сравнению с I стадией (26759 [23898; 30417] и 25911 [22779; 29799] усл. ед. соответственно, $p < 0,01$). Эти различия были более выражены в 1-й группе и обусловлены более высоким содержанием фибриногена в группе со II и III стадией дисциркуляторной энцефалопатии – 4,1 [3,5; 4,3] г/л по сравнению с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии – 3,5 [2,8; 3,8] г/л ($p < 0,01$). У пациентов со II–III стадией дисциркуляторной энцефалопатии наблюдались более высокая начальная скорость образования сгустка ($p < 0,5$) и выраженная тенденция к уменьшению времени образования спонтанных сгустков ($p = 0,08$) по сравнению с группой с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии. Также для этой группы было характерно более высокое содержание фактора Виллебранда, которое было выше верхнего предела референтного интервала у 34,3% пациентов со II–III стадией дисциркуляторной энцефалопатии и у 10% пациентов с I стадией ($p < 0,05$).

Кроме плотности сгустка, уровень фактора Виллебранда у пациентов всей группы был связан только с показателем времени задержки образования сгустка в тесте тромбодинамики, который был достоверно больше при содержании фактора Виллебранда более 160% ($p < 0,05$).

Для пациентов с болезнями системы кровообращения и сахарным диабетом были выявлены характерные сдвиги параметров теста тромбодинамики, свидетельствующие о состоянии гиперкоагуляции, которые были мак-

симально выражены в группе пациентов с антиагрегантной терапией (т. е. более тяжелое течение): в группе без сахарного диабета время появления спонтанных сгустков в среднем составило ($23,3 \pm 9,4$) мин и скорость образования сгустка – ($49,1 \pm 13,9$) мкм/мин, а в группе с сахарным диабетом спонтанные сгустки появлялись значительно раньше, в среднем через ($16,6 \pm 6,3$) мин и скорость образования сгустков была больше – ($62,7 \pm 11,4$) мкм/мин ($p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом в группе пациентов с сахарным диабетом также был выявлен более высокий уровень фактора XII – ($128,1 \pm 26,1$) против ($72,1 \pm 22,7$)% в группе без сахарного диабета ($p < 0,001$).

Тридцатилетний опыт медицинского сопровождения участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС свидетельствует о росте распространенности болезней системы кровообращения, что является основной причиной инвалидности и смертности у пациентов этой группы [14].

Наряду с атеросклерозом и сосудистым воспалением, одним из ведущих механизмов формирования болезней системы кровообращения являются нарушения в системе гемостаза. Тромбозы составляют основную причину осложнений при болезнях системы кровообращения. Они возникают в результате чрезмерной активации свертывающих механизмов, нарушения состояния и функционирования сосудистой стенки, замедления кровотока и формируют ишемические сосудистые события.

На основании результатов наших многолетних исследований были выявлены особенности системы гемостаза у пациентов с болезнями системы кровообращения, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, и определены наиболее информативные лабораторные методы оценки сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза, которые вошли в программу обследования данной группы пациентов [4].

Данные, полученные в результате реализации этой программы, свидетельствуют о существенной активации тромбоцитарного гемостаза у ликвидаторов с болезнями системы кровообращения и формировании дисфункции эндотелия. Активация коагуляционного гемостаза выражается в повышении уровня фибриногена и фибринопептида А в плазме крови при отсутствии изменений со стороны скрининговых тестов.

Результаты настоящего исследования по оценке отдельных маркеров гиперкоагуля-

ции свидетельствуют о высокой вероятности развития гиперкоагуляционного синдрома у ликвидаторов с болезнями системы кровообращения, так как почти у половины обследованных лиц выявлялись повышенные уровни тех или иных показателей плазменного гемостаза: фибриногена, D-димера, фактора VIII, фактора Виллебранда. При этом в базовой терапии пациентов этой группы не используются антикоагулянты, так как пациенты не имели заболеваний, требующих их назначения.

В связи с этим и возник интерес клиницистов и специалистов лабораторной диагностики к исследованию возможностей интегральных методов оценки состояния плазменного гемостаза при болезнях системы кровообращения, таких как тест тромбодинамики.

Полученные результаты подтверждают представление о возможном существенном значении гиперкоагуляции в патогенезе болезней системы кровообращения у ликвидаторов.

Наиболее характерными для этой группы пациентов стали значительное увеличение скорости образования фибринового сгустка и формирование спонтанных сгустков в измерительной ячейке на удалении от активатора свертывания, т. е. тех параметров теста тромбодинамики, которые чувствительны к содержанию микровезикул, образующихся при активации тромбоцитов. Такие микрочастицы содержат не только фосфолипидные и белковые компоненты тромбоцитарной мембраны, но и тканевый фактор [8]. Увеличение количества микровезикул может наблюдаться при клинически значимых тромбозах, а также при потенциально тромбогенных изменениях сосудистого русла [6]. Проконгулянтные свойства микрочастиц тромбоцитов описаны при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях [16].

Выявленные нами гиперкоагуляционные изменения параметров теста тромбодинамики могут быть обусловлены именно повышенным уровнем микровезикул вследствие активации тромбоцитов и дисфункции эндотелия. О такой возможности свидетельствуют данные о резко повышенном содержании тромбоцитарных и эндотелиальных микровезикул у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с увеличением скорости образования сгустка в тесте тромбодинамики [7].

Можно предположить, что на участие микровезикул в активации плазменного гемостаза у пациентов с болезнями системы кровообращения указывают и данные об ин-

гибирующем влиянии антиагрегантной терапии на основные параметры теста тромбодинамики. При этом следует отметить, что даже применение антиагрегантной терапии не способствует нормализации состояния плазменного гемостаза в группе пациентов с более выраженными клиническими признаками болезни системы кровообращения.

Факторами, способствующими формированию гиперкоагуляционного синдрома, можно считать атеросклеротические изменения сосудов: увеличение толщины комплекса интима-медиа и уменьшение просвета сосудов. Об этом же свидетельствуют данные О.С. Напалковой и соавт. [10], которые показали повышение эндогенного тромбинового потенциала в тесте генерации тромбина при атеросклерозе и его зависимость от прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов.

По-видимому, причиной развития гиперкоагуляции у пациентов с болезнями системы кровообращения и сахарным диабетом также может стать повреждение сосудистого эндотелия.

Заключение

Важными проблемами в связи с полученными результатами становятся отсутствие клинических признаков тромбоза на фоне существенной активации плазменного гемостаза и перспектива медикаментозного влияния на этот процесс. Можно предположить, что развитие гиперкоагуляционного синдрома у ликвидаторов с болезнями системы кровообращения является той патофизиологической основой повышенной заболеваемости и смертности пациентов этой группы по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу группой сравнения [2]. В настоящее время мы можем только привести данные наших исследований о тесной связи параметров теста тромбодинамики, свидетельствующих о гиперкоагуляционном синдроме, с увеличенным образованием очагов сосудистого поражения головного мозга, так называемых «немых инфарктов» [13].

Предметом будущих исследований должна стать оценка состояния системы фибринолиза и противосвертывающей системы с целью выявления их роли в реализации гиперкоагуляционного синдрома, а также оценка вклада микровезикул в изменения параметров тромбодинамики у пациентов с болезнями системы кровообращения, в том числе на фоне терапии антиагрегантами.

Литература

1. Авдушкина Л.А., Бычкова Н.В., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Сердечно-сосудистые заболевания среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС – фокус на тромбоциты // Профилактич. и клинич. медицина. 2012. № 2 (43). С. 122–127.
2. Авдушкина Л.А., Фролова М.Ю., Бычкова Н.В., Вавилова Т.В. Маркеры активации системы гемостаза у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2012. Т. 4, № 2. С. 51–58.
3. Астафьев О.М., Макарова Н.В., Французова М.Н. [и др.]. Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (руководство для врачей) / под ред. С.С. Алексанина. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. С. 15–54.
4. Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н. Клиническая лабораторная диагностика в оценке состояния здоровья у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 65–73.
5. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Кашеев В.В. [и др.]. Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дозовая зависимость и группы потенциального риска // Радиационная биология. Радиационная экология. 2011. Т. 51, № 1. С. 41–48.
6. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуховицкий В.Г. [и др.]. Микрочастицы тромбоцитов: образование и свойства // Патогенез. 2017. Т. 15, № 2. С. 4–13.
7. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. [и др.]. Адгезивная молекула JAM-A и состояние системы гемостаза у женщин, страдающих гипертензивной болезнью // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 3. С. 22–31.
8. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. 480 с.
9. Наместников Ю.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Значение теста генерации тромбина в клинической практике // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. № 4. С. 47–49.
10. Напалкова О.С., Эмануэль В.Л., Карпенко М.А. [и др.]. Тромбин как ключевой фермент гемостаза и его роль в атеросклерозе и воспалении // Мед. алфавит. 2015. № 11. С. 42–45.
11. Подсонная И.В., Головин В.А. Особенности течения и исходы инсультов при артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Современные проблемы науки и образования. 2008. № 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=727>.
12. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учеб.-метод. рекомендации / под ред. А.М. Шулуто. М., 2015. 72 с.

13. Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Старцева О.Н., Левашкина И.М. Роль нарушений гемостаза в развитии немых и лакунарных инфарктов мозга // Интегративная неврология. Нейродегенерация и десинхронизация: материалы III науч.-практ. конф. / под ред. Алексанина С.С., Тихомировой О.В. СПб.: Альта Астра, 2017. С. 32–36.

14. Харченко В.П., Снигирева Г.П., Зотов В.К., Куликова Т.А. Некоторые аспекты медицинской деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56, № 3. С. 293–299.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 01.11.2017

Для цитирования. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Старцева О.Н., Вавилова Т.В. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 4. С. 57–65. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-4-57-65

15. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. [и др.]. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Рос. кардиол. журн. 2012. № 5. С. 6–11.

16. Chiva-Blanch G.N., Simon A., Boulanger C.M. [et al.]. CD3(+)/CD45(+) and SMA-alpha(+) circulating microparticles are increased in individuals at high cardiovascular risk who develop a major cardiovascular events // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 208. P. 147–149.

Integral Assessment of Plasma Hemostasis State in Chernobyl Accident Recovery Workers with Circulatory Diseases

Zybina N.N.¹, Tikhomirova O.V.¹, Startseva O.N.¹, Vavilova T.V.^{1,2}

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia);

² Almazov National Medical Research Centre (Akkuratova Str., 2, St. Petersburg 197341, Russia)

✉ Natalia Nikolaevna Zybina – Dr. Biol. Sci. Prof., Head of the Laboratory Diagnostic Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: zybina.n@inbox.ru;

Olga Viktorovna Tikhomirova – Dr. Med. Sci., Head of the Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: Tikhomirova2@rambler.ru;

Olga Nikolaevna Startseva – PhD Biol. Sci., Biologist of the Clinical Chemistry Laboratory, Laboratory Diagnostic Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia (4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: Startseva@mail.ru;

Tatiana Vladimirovna Vavilova – Dr. Med. Sci. Prof., Chief researcher of the Laboratory Diagnostic Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia); Head of the Laboratory Medicine and Genetics Education Department, Almazov National Medical Research Centre (2 Akkuratova Str., St. Petersburg, 197341, Russia), e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Abstract

Relevance. High incidence of circulatory diseases in Chernobyl accident recovery workers (ChARW) is closely connected to hemostasis pathology. The introduction of new “global tests” (as they are called) which assess plasma hemostasis state brings about the additional opportunities for diagnostics of hypercoagulability syndrome (HS) as a risk factor of thrombotic complications at circulatory diseases.

Intention. The objective of the work is to study the state of plasma hemostasis system in ChARW with circulatory diseases using method of thrombodynamics (TD).

Methods. 140 male ChARW, aged 44 to 82, diagnosed with discirculatory encephalopathy, ischemic heart disease, essential hypertension were examined. All patients underwent complex clinical, instrumental and laboratory studies. TD test (TD recorder, by HemaCore, Russia) showed the lag-time for the beginning of clot formation (Tlag, min.), rate of clot growth (V, um/min.), spontaneous clots formation time (Tsp, min.) and some other additional parameters: initial rate of clot growth (Vi, um/min.), fibrin clot size (CS, um) and its density (D, a.u.).

Results and discussion. The obtained results demonstrate HS formation in ChARW with circulatory diseases. This group of patients is characterized with considerable increase of fibrin clot growth rate (V) and spontaneous clots formation within the measuring area at distance of clot activator (Tsp), i.e. the increase of those TD test parameters which are more sensitive to microvesicles formed at thrombocytes activation. TD tests parameters have been related to the applied antiaggregant therapy, brachiocephalic artery atherosclerosis and diabetes mellitus.

Conclusion. TD method improves considerably the opportunities of the laboratory diagnostics in HS detection in patients with circulatory diseases.

Keywords: emergency, Chernobyl accident, accident recovery workers, hypercoagulability syndrome, circulatory diseases, instrumental diagnostics, laboratory diagnostics.

References

1. Avdushkina L.A., Bychkova N.V., Vavilova T.V. Zybina N.N. Serdechno-sosudistye zabolevaniya sredi uchastnikov likvidatsii posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES – fokus na trombotsity [Cardiovascular disease in liquidators of consequences at Chernobyl atomic power station – focus on platelets]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* [Preventive and clinical medicine]. 2012. N 2. Pp. 122–127. (In Russ.)
2. Avdushkina L.A., Frolova M.Yu., Bychkova N.V., Vavilova T.V. Markery aktivatsii sistemy gemostaza u lits s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami, uchuvstvovavshikh v likvidatsii posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES [Activation markers of a hemostasis system at liquidators of consequences at Chernobyl atomic power station accident with cardiovascular disease]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* [Herald of the Northwestern state medical university named after I.I. Mechnikov]. 2012. Vol. 4, N 2. Pp. 51–58. (In Russ.)
3. Astaf'ev O.M., Makarova N.V., Frantsuzova M.N. [et al.]. Epidemiologicheskaya kharakteristika sostoyaniya zdorov'ya likvidatorov posledstviy avarii na ChAES v otdalennom periode [Epidemiological characteristics of the health status of the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident in the long-term period]. 25 let posle Chernobylya: sostoyanie zdorov'ya, patogeneticheskie mekhanizmy, opyt meditsinskogo soprovozhdeniya likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii [25 years after Chernobyl: health status, pathogenetic mechanisms, experience of medical support of liquidators of consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident (manual for doctors)]. Ed. S.S. Aleksanin. Sankt-Peterburg. 2011. Pp. 15–54. (In Russ.)
4. Drygina L.B., Zybina N.N. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika v otsenke sostoyaniya zdorov'ya u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES v otdalennyye sroki [Clinical laboratory diagnostics for the long-term evaluation of health status in clean-up workers of the Chernobyl NPP disaster aftermath]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2011. N 2. Pp. 65–73. (In Russ.)
5. Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Kashcheev V.V. [et al.]. Smertnost' likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES: dozovaya zavisimost' i gruppy potentsial'nogo riska [Mortality of the Chernobyl Emergency Workers: Dose Dependences and Groups of the Potential Risk]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation Biology. Radioecology]. 2011. Vol. 51, N 1. Pp. 41–48. (In Russ.)
6. Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukhovitskii V.G. [et al.]. Mikrotsastitsy trombotsitov: obrazovanie i svoystva [Platelet Microparticles: Formation and Properties]. *Patogeneza* [Pathogenesis]. 2017. Vol. 15, N 2. Pp. 4–13.
7. Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V., Guseva E.S. [et al.]. Adgezivnaya molekula JAM-A i sostoyanie sistemy gemostaza u zhenshchin stradayushchikh gipertonicheskoi bolezn'yu [Adhesion molecule JAM-A and hemostasis in women with essential hypertension]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, Hemostasis, Rheology]. 2017. N 3. Pp. 22–31. (In Russ.)
8. Mazurov A.V. Fiziologiya i patologiya trombotsitov [Physiology and pathology of platelets]. Moskva. 2011. 480 p. (In Russ.)
9. Namestnikov Yu.A., Golovina O.G., Papayan L.P. Znachenie testa generatsii trombina v klinicheskoi praktike [Importance of thrombin generation test in clinical practice]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, Hemostasis, Rheology]. 2011. N 4. Pp. 47–49. (In Russ.)
10. Napalkova O.S., Emanuel' V.L., Karpenko M.A., [et al.]. Trombin kak klyuchevoi ferment gemostaza i ego rol' v ateroskleroze i vospalenii [Thrombin as key enzyme of hemostasis and its role in atherosclerosis and inflammation]. *Meditsinskii alfavit* [Medical alphabet]. 2015. N 11. Pp. 42–45. (In Russ.)
11. Podsonnaya I.V., Golovin V.A. Osobennosti techeniya i iskhody insul'tov pri arterial'noi gipertonii u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES [Characteristics of the clinical course and outcome of the stroke involving arterial hypertension among liquidators of the Chernobyl APP]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2008. N 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=727>. (In Russ.)
12. Primenenie testa trombodnamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza [Application of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostatic system]. Ed. A.M. Shulutko. Moskva. 2015. 72 p. (In Russ.)
13. Tikhomirova O.V., Zybina N.N., Startseva O.N., Levashkina I.M. Rol' narushenii gemostaza v razvitiy nemykh i lakunarnykh infarktov mozga. *Integrativnaya nevrologiya. Neurodegeneratsiya i desinkhronoz* [The role of hemostasis disorders in the development of mute and lacunar cerebral infarctions] : Scientific. Conf. Proceedings. Eds.: Aleksanin S.S., Tikhomirova O.V. Sankt-Peterburg. 2017. Pp. 32–36. (In Russ.)
14. Kharchenko V.P., Snigireva G.P., Zotov V.K., Kulikova T.A. Nekotorye aspekty meditsinskoi deyatel'nosti po preodoleniyu posledstviy Chernobyl'skoi katastrofy [Some Aspects of Medical Activities to Overcome Consequences of Chernobyl Accident]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation Biology. Radioecology]. 2016. Vol. 56, N 3. Pp. 293–299. (In Russ.)
15. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Y.A. [et al.]. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuyushchikh v issledovanii «epidemiologiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii» [Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the "Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions" study]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian journal of cardiology]. 2012. N 5. Pp. 6–11. (In Russ.)
16. Chiva-Blanch G.N., Simon A., Boulanger C.M. [et al.]. CD3(+)/CD45(+) and SMA-alpha(+) circulating microparticles are increased in individuals at high cardiovascular risk who develop a major cardiovascular events. *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 208. Pp. 147–149.

Received 01.11.2017

For citing: Zybina N.N., Tikhomirova O.V., Startseva O.N., Vavilova T.V. Integral'naya otsenka sostoyaniya sistemy plazmennogo gemostaza u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES s bolezn'yami sistemy krovoobrashcheniya. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2017. N 4. Pp. 57–65. (In Russ.)

Zybina N.N., Tikhomirova O.V., Startseva O.N., Vavilova T.V. Integral assessment of plasma hemostasis state in Chernobyl accident recovery workers with circulatory diseases. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2017. N 4. Pp. 57–65. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-4-57-65