



## BLOOD AGGREGATION AND COAGULATION HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WHO HAVE UNDERGONE COVID-19

Kosimbaev Sardor Karimjan o'g'li<sup>1</sup>, Alyavi Anis Lutfullaevich<sup>2</sup>,  
Tursunova Laylo Dilshatovna<sup>3</sup>, Jumanazarov Sultanboy Bahodirovich<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Tashkent Medical Academy

<https://doi.org/10.5281/zenodo.4709252>

### ARTICLE INFO

Received: 13<sup>th</sup> April 2021

Accepted: 17<sup>th</sup> April 2021

Online: 19<sup>th</sup> April 2021

### KEY WORDS

ischemic heart disease,  
hemostasis, aggregation,  
Covid-19

### ABSTRACT

*The COVID-19 pandemic that has swept the planet has posed many questions for doctors around the world, including the tactics of managing patients with cardiovascular disease, both infected and in self-isolation. According to the data on the mortality rate from cardiovascular diseases (CVD), Uzbekistan belongs to the countries with very high rates, comparable only to the data for Ukraine and Belarus, in contrast to the Czech Republic, USA, Germany, France, Austria, South Korea, which have the best indicators for mortality and morbidity.*

## АГРЕГАТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ И КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Косимбаев Сардор Каримджан ўгли<sup>1</sup>, Аляви Анис Лутфуллаевич<sup>2</sup>, Турсунова Лайло  
Дилшатовна<sup>3</sup>, Жуманазаров Султанбой Баходирович<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Ташкентская медицинская академия

### ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Принято: 13 апреля 2021 г.

Утверждено: 17 апреля 2021 г.

Опубликовано: 19 апреля 2021 г.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ИБС, гемостаз, агрегация,  
Covid 19

### АННОТАЦИЯ

*Пандемия COVID-19, охватившая планету, поставила перед медиками всего мира множество вопросов, среди которых и тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, как инфицированных, так и находящихся в условиях самоизоляции. Согласно данным об уровне смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), Узбекистан относится к странам с очень высокими показателями, сравнимыми лишь с данными по Украине и Белоруссии, в отличие от Чехии, США, Германии, Франции, Австрии, Южной Кореи, имеющих лучшие показатели по смертности и заболеваемости.*

Согласно данным об уровне смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), Узбекистан относится

к странам с очень высокими показателями, сравнимыми лишь с данными по Украине и Белоруссии, в отличие от Чехии, США,

Германии, Франции, Австрии, Южной Кореи, имеющих лучшие показатели по смертности и заболеваемости. При анализе показателей смертности от ССЗ в структуре смертности болезней системы кровообращения за 2015 и 2016 г. обращают на себя внимание следующие цифры: 53,2 и 53,1% соответственно обусловлены ишемической болезнью сердца, из которых 12,9 и 13,0% – смертность от инфаркта миокарда (ИМ). Артериальная гипертензия (АГ) как причина смертности, а не как фактор риска, занимает скромных 2 и 2,1%. Представленные цифры за 2015 и 2016 г. наглядно демонстрируют, что ситуация с распределением заболеваний, ассоциирующихся со смертностью от болезней системы кровообращения, не меняется. Уникальная ситуация тяжелой пандемии COVID-19 показывает, что ССЗ не только являются причиной высокой сердечно-сосудистой смертности, но и определяют более высокую смертность у больных с COVID-19. По данным китайских ученых, проанализировавших 44 672 случая COVID-19, умершие от инфекции в 10,5% случаев имели ССЗ, занимая первое место. Вторая позиция принадлежала пациентам с сахарным диабетом (7,3%), третье место – хронической обструктивной болезни легких (6,3%), замыкала четверку АГ (6,0%). Пациенты с онкологической патологией реже умирали от коронавирусной инфекции (5,6%). Лица без каких-либо сопутствующих заболеваний составляли 1% от умерших. Чем же можно объяснить повышенную смертность от COVID-19 у больных с ССЗ? Ответ, вероятно, заключается в особенностях проникновения вируса в клетку человека, которое опосредуется ангиотензинпревращающим ферментом-2

– частью многогранной сложной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Механизм развития заболевания и связь с сердечно-сосудистым событием четко описаны в новых Европейских рекомендациях по ССЗ и COVID-19, вышедших в начале апреля. Механизм развития заболевания и связи с сердечно-сосудистой системой:

ССЗ, связанные с COVID-19, вероятно, включают в себя нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ангиотензинпревращающего фермента-2, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, а также связанные с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ;

ССЗ могут быть первичным проявлением COVID-19, но могут быть и вторичными по отношению к острому повреждению легких, что приводит к увеличению нагрузки на сердце и потенциально опасно для пациентов с уже известной хронической сердечной недостаточностью; • «цитокиновый шторм», возникающий из-за дисбаланса активации Т-клеток с нарушением регуляции высвобождения интерлейкина-6, -17 и других цитокинов, может способствовать развитию и прогрессированию ССЗ на фоне COVID-19; • активация иммунной системы наряду с изменениями метаболизма может привести к нестабильности атеросклеротических бляшек, способствуя развитию острых коронарных событий (ESC Guidance, 2020). Какие особенности течения ССЗ можно выделить у пациентов с COVID-19? Это более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов, декомпенсация хронических заболеваний из-за несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва, риск

тромботических осложнений (например, тромбоза стентов) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления (ESC Guidance, 2020).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - актуальная социально-медицинская проблема и ведущая причина смертности населения многих экономически развитых стран. Этот прогрессирующий процесс включает атеросклеротическое поражение коронарного сосудистого русла и нарушения в системе гемостаза (Falk, 1985; M. Davies, 1995). Хроническая коронарная недостаточность имеет периоды обострения - так называемые эпизоды нестабильности. В зависимости от выраженности процесса внутрисосудистого тромбообразования и реактивности сердечно-сосудистой системы клинически регистрируют такие нозологические единицы, как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда. С учётом патогенетической основы дифференцируют острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST (окклюзия просвета венечной артерии сердца) и без его подъёма (сохранение антеградного кровотока). Ключевые события в патогенезе острого коронарного синдрома представлены атеросклеротическим поражением венечных (коронарных) артерий, вазоконстрикцией и внутрикоронарным тромбозом, включающим активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, плазменных прокоагулянтов, системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов. В этом отношении острый коронарный синдром можно рассматривать как часть динамического спектра тромботических осложнений патологии венечных артерий, требующую специфической коррекции параметров

системы гемостаза антитромботическими препаратами. Противосвёртывающие механизмы играют ведущую роль в поддержании жидкого состояния крови и ограничении процессов тромбообразования. Важнейшими физиологическими антикоагулянтами, блокирующими основные пути тромбообразования, служат антитромбин III (АТ III), протеины С и S. Однако значение физиологических антикоагулянтов крови в развитии острого коронарного синдрома и их взаимосвязь с факторами, вызывающими тромбообразование, остаются недостаточно изученными. Динамический контроль состояния системы гемостаза [1, 10] необходим для оценки эффективности антитромботической терапии при лечении заболеваний, в патогенезе которых присутствуют факторы тромбогенного риска (атеросклероз, гиперлипидемия, гиперфибриногенемия и др.).

Исследованиями отечественных и зарубежных авторов доказано, что в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с наличием атеросклеротического процесса, нарушением коронарной вазомоторики, важное место занимают изменения в системе гемостаза.

Система общего гемостаза состоит из следующих компонентов:

- 1) сосудистого;
- 2) клеточного (тромбоцитарного);
- 3) плазменного, включающего в себя:
  - а) свертывающую систему (коагуляционную),
  - б) противосвертывающую систему (антикоагулянтную),
  - в) фибринолитическую (плазминовую),
  - г) каллекреин - кининовую систему.

Сосудисто - тромбоцитарный гемостаз представлен эндотелием, гладкой мускулатурой и тромбоцитами. Балуда В.П. и соавт.(1995) отмечают основную роль эндотелия в поддержании гомеостатического баланса «кровь - ткани»:

- 1) активный транспорт продуктов метаболизма между кровью и тканями;
- 2) синтез медиаторов, регулирующих реакцию между стенкой сосуда и кровью и обеспечивающих гемостаз;
- 3) фагоцитарная функция - удаление из крови биологически активных веществ, активированных факторов свертывания крови, системы комплемента и другие;
- 4) регуляция тонуса сосудов;
- 5) участие в иммунных реакциях и т.д.

Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов продуцируют молекулы, которые способны ингибировать функциональную активность тромбоцитов и плазменных факторов гемостаза, модулировать фибринолиз и стимулировать тромборезистентность.

Антитромбогенная активность эндотелия заключается в образовании и выделении в кровь мощного ингибитора агрегации тромбоцитов- простаглицина; в создании антикоагулянтного потенциала, фиксируя на себе комплекс гепарин-антитромбин III; препятствует активизации фибринолиза, комплемента и лейкоцитов. Нарушение целостности эндотелиального слоя приводит к снижению тромборезистентности, активации процессов свертывания крови и микротромбообразованию. Развитие атеросклеротического процесса- одна из причин повреждения эндотелия, являющаяся пусковым механизмом тромбогенеза. Многими авторами отмечается важное значение тромбоцитарно -сосудистого звена

гемостаза в становлении и прогрессировании ИБС.

Известно, что причиной обострения ИБС является изъязвление атеросклеротической бляшки с обнажением волокон коллагена и последующей адгезией и агрегацией на них тромбоцитов. Это приводит к образованию тромбов в артериях сердца и высвобождению в кровеносное русло из тромбоцитов тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>), вызывающего спазм коронарных артерий и снижение или прекращение кровотока в них. В свою очередь прогрессировать ИБС влияет на функциональное состояние тромбоцитов. Thaulow E. и соавт. (1991) показано, что из 33 обследованных больных со стабильной стенокардией у 52% агрегация тромбоцитов была повышена, у 33% -снижена, у 15 % находилась в пределах нормы. По данным Соколова Е.И. и соавт. (1996), у больных ИБС индуцированная АДФ-агрегация тромбоцитов была на 29% выше, чем у здоровых лиц. По наблюдениям других авторов у больных с ИБС может иметь место и снижение агрегационной способности тромбоцитов, а также однофазность агрегации тромбоцитов. Выявлено нарушение процессов реакции высвобождения биологически активных веществ тромбоцитов. Отмечается наличие спонтанной агрегации тромбоцитов у 70% больных, но наиболее часто (в 89,4% случаев) это наблюдается у лиц со стабильной стенокардией III функционального класса. Многие исследователи отмечают повышение агрегационной активности тромбоцитов по мере увеличения давности ИБС.

В эндотелии синтезируется белок, стимулирующий начало тромбообразования, связывая тромбоциты с поврежденным участком сосудистой

стенки - фактор Виллебранда. Повышение его уровня в плазме крови больных ИБС с высокими функциональными классами стенокардии, инфарктом миокарда в молодом возрасте, устойчивостью к лекарственной терапии, отмечается многими авторами. Увеличение содержания фактора Виллебранда свидетельствует о значительном повреждении эндотелия атеросклеротическим процессом.

При повреждении эндотелия одновременно с тромбоцитарным активируется и плазменный гемостаз. У больных ИБС найдены существенные нарушения в системе плазменного гемостаза, которые усугубляются по мере прогрессирования заболевания. Отмечаются признаки гиперкоагуляции крови: укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение содержания фибриногена, факторов VII, VIII, XIII, появление в кровотоке фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибриногена/фибрина, снижение антикоагулянтной активности (уровень АТ III и протеина С ниже нормальных значений), угнетение фибринолиза.

Атеросклеротические изменения эндотелия способствуют повышению активности фактора Хагемана, что происходит, в основном, за счет контакта крови с субэндотелием и другими компонентами сосудистой ткани. При атеросклерозе происходит активация всех звеньев системы гемостаза, что приводит к повышению в кровотоке свободного тромбина (тромбинемия). В экспериментах показано, что у здоровых людей трансформация фибриногена в фибрин осуществляется при очень низких концентрациях тромбина. У больных ИБС наблюдается снижение чувствительности к

тромбину, нарушение процессов полимеризации фибрин-мономеров и превращения нормального фибриногена в фибрин. Наличие фибрин-мономерных комплексов выявлено у 53% больных ИБС.

Высокое содержание фибриногена в плазме пациентов с коронарной патологией отмечается в работах многих авторов. По данным Качалкова Д. А. и Грацианского Н. А. (1993) у больных с впервые возникшей стенокардией содержание фибриногена в плазме было выше нормальных значений. Авторы также отмечают связь уровня фибриногена с развитием клинической ремиссии ИБС, исходный уровень фибриногена был более низким у лиц с клиническими ремиссиями по сравнению с больными с сохраняющейся стенокардией. Имеются данные о постепенном повышении количества фибриногена при нестабильной стенокардии непосредственно перед развитием ангинозного приступа.

Антикоагулянтная система крови контролирует и регулирует процесс свертывания крови, способствуя профилактике и тромбообразованию. Оценивая антикоагулянтные факторы особое внимание следует обратить на антитромбин III (АТIII). Антитромбин III впервые описан в 1965 г. Egeberg, на его долю приходится до 80 % всей антикоагуляционной активности плазмы. АТ III блокирует оба механизма плазменного гемостаза, нарушает процесс фибринообразования и свертывания крови в целом. Снижение функциональной активности антикоагулянта до 70 - 75% увеличивает риск повышенного тромбообразования, при этом снижение концентрации АТ III до 30% и ниже является опасным в плане развития венозных и артериальных тромбозов.

У больных ИБС наблюдается значительное снижение активности АТ III и установлена корреляция между значительным снижением концентрации АТ III в плазме и изменениями на коронарных ангиограммах. Исследование функциональной способности АТ III имеет большое диагностическое и прогностическое значение. По данным Harker L. et. al. (1997), снижение АТIII в послеинфарктном периоде может свидетельствовать о развитии предтромботического состояния.

Другим важным антикоагулянтом является протеин С (Матмен и соавт., 1960). В систему протеина С входят кофактор протеина С - белок S и содержащийся в мембране эндотелиальных клеток гликопротеин - тромбомодулин. Антикоагулянтная активность протеина С направлена против факторов Va и Villa. В работе Баркагана З.

С., Белых С. И., Карпенко А. А. (1993) показано, что при дефиците протеина С наблюдаются тромбозы различной локализации, и в частности - тромбозы коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда. В литературе встречаются разные данные о содержании и активности протеина С в плазме больных ИБС. Esmon С. Т. et. al. (1995) отмечают, что уровень протеина С и его активность у больных с различными формами ИБС повышены или соответствуют норме, а понижение концентрации протеина С до нормальных цифр происходит при развитии острого инфаркта миокарда. По данным Merlini P. A. et. al. (1994) уровень протеина С резко повышается при развитии инфаркта миокарда, а его резкое падение на фоне развившегося ИМ указывает на неблагоприятный прогноз.

### Литературы:

1. Балуда М.В., Лопухина М.В., Фомина В.М., Лопухин В.О. Особенности лабораторного контроля за терапией варфарином у больных с ОКС // Тер. арх. - 2005. - №10. - С. 68-71.
2. Барбараш О.Л., Карташян Э.С., Кашталап В.В. и др. Распространённость и клиничко-прогностическая значимость «непоражённых» коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом // Тер. арх. - 2011. - №1. - С. 47-53.
3. Грацианский Н.А. К публикации обновлённого руководства Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъёма сегмента ST // Кардиология. - 2007. - №9. - С. 24-33.
4. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Кардиология. - 2010. - №6. - С. 4-21.
5. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы её медикаментозной коррекции // Кардиология. - 2010. - №5. - С. 54-60.
6. Комаров А.Л., Сироткина О.В., Деев А.Д., и др. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца // Кардиология. - 2009. - №11. - С. 4-10.
7. Мазаев А.А., Наймушин Я.А., Хаспекова С.Г. и др. Фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эптифибатидом // Кардиология. - 2007. - №6. - С. 4-9.

8. Панченко Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трёхлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. - 2009. - №10. - С. 9-15.
9. Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST // Кардиология. - 2008. - №4. - С. 77-95.
10. Рагино Ю.И., Баум В.А., Полонская Я.В. и др. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда // Кардиология. - 2009. - №9. - С. 7-8.
11. Явелов И.С. Антитромботическая терапия после обострения коронарной болезни сердца у больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов // Сердце. - 2010. - №2 - С. 47-53.
12. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Transfus. Med. Rev. - 2007. - Vol. 21. - P. 101-117.
13. Choi B.G., Vilahur G., Ibanez B. et al. Measures of thrombosis and fibrinolysis // Clin. Lab. Med. - 2006. - Vol. 26. - P. 655-678.
14. Fuchigami S., Kaikita K., Soejima K. et al. Changes in plasma von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) levels in patients with unstable angina // Thromb. Res. - 2008. - Vol. 122. - P. 618-623.
15. Kaczmarzyk-Radka A., Lenartowska L., Lewczuk J. Dysfunction of coagulation processes in patients after acute coronary syndrome - therapeutic implications // Pol. Merkur. Lekarski. - 2010. - Vol. 28. - P. 293-296.