



УДК 616-06

**ЧАСТОТА И МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ  
С СИСТЕМНЫМИ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ****FREQUENCY AND MECHANISMS OF HEMOSTATIC DISORDERS WITH  
CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC  
AUTOIMMUNE DISEASES****О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова, А.С. Ильченко, В.И. Фетисова  
O.A. Efremova, L.A. Kamyshnikova, A.S. Ilchenko, V.I. Fetisova***Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85**Belgorod National Research University  
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85**E-mail: efremova@bsu.edu.ru*

**Аннотация.** В статье рассмотрена взаимосвязь развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушений в системе гемостаза у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, отражена частота данной патологии на территории Белгородской области. Для проведения исследования использовались истории болезней пациентов ревматологического отделения Белгородской областной клинической больницы святого Иоасафа за период январь-декабрь 2014 года. Были изучены основные показатели коагулограмм, а также оценены стадии и функциональные классы хронической сердечной недостаточности. После проведения анализа было установлено, что патогенез аутоиммунных заболеваний предусматривает нарушения в системе гемостаза, а это в свою очередь может напрямую влиять на стадию и функциональный класс ХСН.

**Resume.** The article considers the correlation of development of chronic heart failure and disorders in the hemostatic system of patients with autoimmune diseases. The frequency of this pathology is reflected in the Belgorod region. To conduct the study, we used medical histories of patients of rheumatology department of the Belgorod regional clinical hospital of St. Joasaph for the period from January to December 2014. We examined the main coagulogram indicators and evaluated the stages and functional classes of chronic heart failure. After analysis it was found that the pathogenesis of autoimmune diseases includes disorders in the hemostatic system, and this in turn may directly influence the stage and functional class of CHF.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания, гемостаз, фибриноген, ХСН, патогенез.  
**Keywords:** autoimmune diseases, hemostasis, fibrinogen, CHF, pathogenesis.

**Актуальность**

Аутоиммунные заболевания являются глобальной проблемой человечества, приобретающей особую актуальность в настоящее время. К примеру, более 20 миллионов человек в мире имеют диагноз ревматоидный артрит. Тем не менее, патогенетические аспекты данных заболеваний раскрыты не полностью, поэтому наряду с прогрессированием самого заболевания, возникают многочисленные осложнения, трудно поддающиеся лечению. При аутоиммунных заболеваниях образуются иммунные комплексы, которые фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами. Процесс фагоцитоза сопровождается повреждением нейтрофилов, выделением лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, лейкотриены и др.), что вызывает развитие воспалительных, деструктивных и пролиферативных изменений в крови и ткани, против которой образовались иммунные комплексы. Как правило, при системных аутоиммунных заболеваниях происходит повреждение эндотелия иммунными комплексами. Это в свою очередь способствует агрегации тромбоцитов, формированию микротромбов, нарушением регионарного кровотока. Однако, несмотря на очевидность патогенетической роли системы гемостаза в формировании и прогрессировании ХСН, существует явный дефицит, фрагментарность и противоречивость информации о состоянии гемостатических и реологических свойств крови у данной категории больных.

### Цель исследования

Цель исследования: проследить взаимосвязь между системными аутоиммунными заболеваниями и развитием нарушений в системе гемостаза при хронической сердечной недостаточности, а также выявить частоту данной патологии среди жителей Белгородской области.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа с использованием историй болезней ревматологического отделения за период январь – декабрь 2014 года.

### Результаты и обсуждение

За данный период было выявлено всего с системными аутоиммунными заболеваниями 554 человека, среди них 41 имели нарушения в системе гемостаза и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), что составило 7.4%. В исследуемой выборке все пациенты из Белгородской области, в возрасте от 40 до 80 лет.

При проведении исследования, было выявлено, что наиболее часто сочетание данных заболеваний встречалось в возрасте  $62.2 \pm 1.3$  лет (90.2%) и в 4 раза чаще среди женщин (80.4%) (рис. 1). На сегодняшний день считается, что это связано с эстрогенами, которые обладают провоспалительным эффектом и, следовательно, вызывают более активный ответ [Карева, Олейникова и др., 2012].

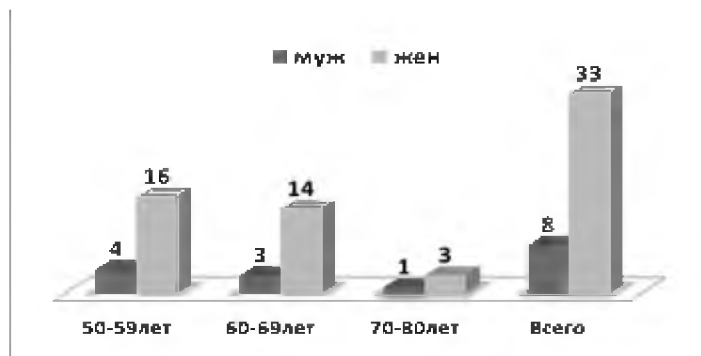


Рис. 1. Возраст и пол обследуемых больных по данным Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа, 2014 г

Fig. 1. Age and sex of the examined patients according to Belgorod regional clinical hospital of St. Joasaph, 2014

По данным исследования ревматоидный артрит являлся самым распространенным системным аутоиммунным заболеванием среди больных. На него приходилось 75% от всех аутоиммунных заболеваний. Реже встречалась системная красная волчанка и системная склеродермия (7%), болезнь Бехтерева (6%) и очень редко встречающаяся патология – узелковый периартериит, синдром Шегрена и Шарпа (2%) (рис. 2).

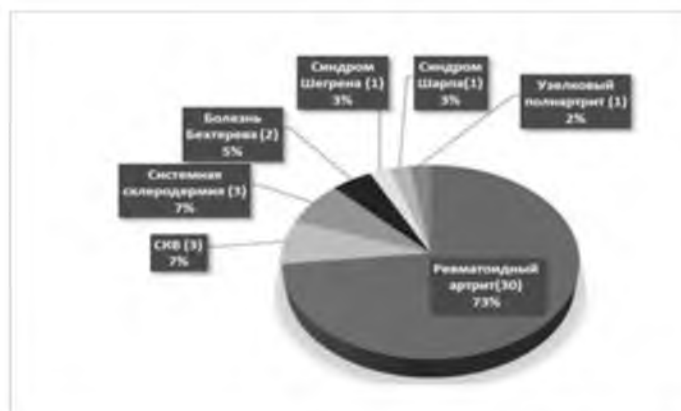


Рис. 2. Распространенность системных аутоиммунных заболеваний среди больных

Fig 2. The prevalence of systemic autoimmune diseases among patients

Было зарегистрировано, что у пациентов с аутоиммунными патологиями повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие нарушения фибринолиза и активации тромбоцитов [Кирдей, Кирдей, 1998]. При обострении данных заболеваний характерно появление фибриногена – белка острой фазы. Повышение его уровня принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышение вязкости крови и нарушение ее реологических свойств [Ефремова, Камышникова, 2010; Осипова и др. 2012].

Также в исследованиях было обнаружено, что у пациентов с повышенным уровнем тромбоцитов был более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [Krishnan, Araneda, 2007]. При многих хронических аутоиммунных заболеваниях (ювенильный хронический артрит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, ревматоидный артрит, ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, болезнью Крона, синдромом Бехчета, гранулематоз Вегенера) в ряде случаев имеет место тромбоцитоз [Wiwanitkit, 2006].

Высокое содержание тромбоцитов в крови больных объясняется тем, что при аутоиммунных заболеваниях образуются иммунные комплексы, которые фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами. Процесс фагоцитоза сопровождается повреждением нейтрофилов, выделением лизосомальных ферментов и гиперпродукцией провоспалительных, иммуномодуляторных цитокинов, С-реактивного белка и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, что вызывает развитие воспалительных, деструктивных и пролиферативных изменений в тканях. Кроме этого иммунные комплексы повреждают эндотелий, что приводит к увеличению синтеза и секреции эндотелиоцитами тромборегуляторов, которые через цепь реакций усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов и коагуляцию. Это в свою очередь приводит к формированию микротромбов, нарушениям в системе микроциркуляции [Шмелева, Семенова и др., 2009; Камышникова, Ефремова, 2012].

В исследуемой группе больных у 78% (32 человека) наблюдалось повышение фибриногена, у 46% (19) тромбоцитоз. И только у 34% (14) наблюдались два этих процесса одновременно.

На фоне данных нарушений в системе гемостаза у больных с системными аутоиммунными заболеваниями формируется ХСН.

Как уже упоминалось, один из критериев нашей выборки – это наличие у людей с аутоиммунными заболеваниями нарушений гемостаза и развития ХСН. Нами были оценены такие показатели ХСН, как стадия по Н.Д. Стражеско и функциональный класс (ФК) по Нью-йоркской кардиологической ассоциации.

Большинство пациентов (78% или 32 пациента) имели I стадию ХСН. Это стадия начала заболевания, при которой нет признаков нарушения гемодинамики, дискомфорт пациенты ощущают только при физической нагрузке. У остальных – 22% (11) наблюдалось умеренное ухудшение состояния здоровья на фоне изменения гемодинамики в одном из кругов кровообращения (стадия II A) (рис. 3).

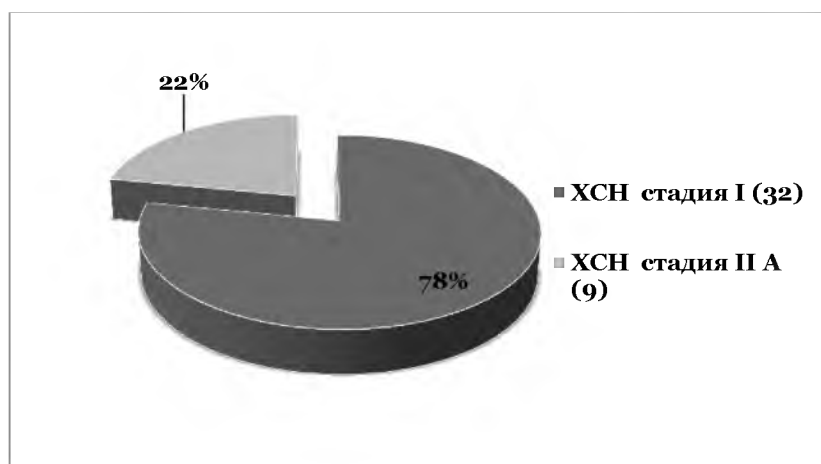


Рис. 3. Стадия хронической сердечной недостаточности по Н.Д. Стражеско  
Fig. 3. Chronic heart failure stage by N.D. Strazhesko

При оценке функционального класса 20% (12) пациентов не жаловались на одышку, усиленные сердцебиения при обычной физической нагрузке. Остальные 80% (36) при обычной физической нагрузке испытывали дискомфорт, проявляющийся в приступах одышки и усиления сердцебиения (рис. 4).

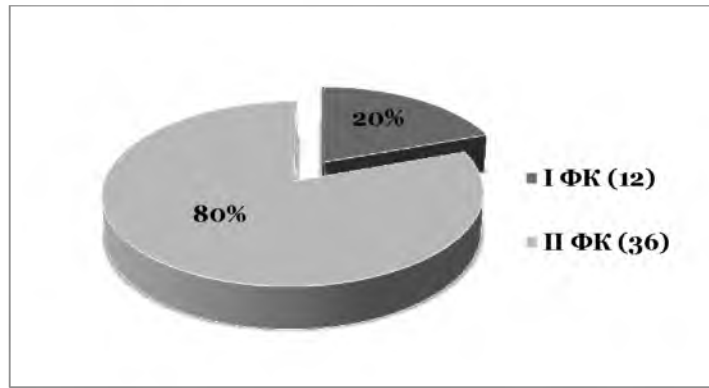


Рис. 4. ФК хронической сердечной недостаточности по Нью-йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964).  
 Fig .4. Chronic heart failure functional class by New York Heart Association

Для того, чтобы проследить влияние нарушений системы гемостаза на развитие ХСН, исследуемые были разделены на три группы: I группа – это пациенты с I стадией ХСН и I ФК, II группа – I стадия и II ФК, III группа - II A стадия и II ФК.

Анализ уровня фибриногена у больных показал, что у I группы концентрация данного белка в сыворотке крови колебалась в пределах 2.7-5.0 г/л и в среднем составляла  $4.28 \pm 0.3$  г/л, во II группе этот показатель варьировал от 2.5-5.7 г/л и в среднем составил  $4.52 \pm 0.3$  г/л, у людей со II A стадией и II ФК – 3.5-6.6 г/л, в среднем достигал значений  $4.87 \pm 0.3$  г/л (рис. 5). Достоверные различия были выявлены только между I и III группами ( $p \leq 0,05$ ).

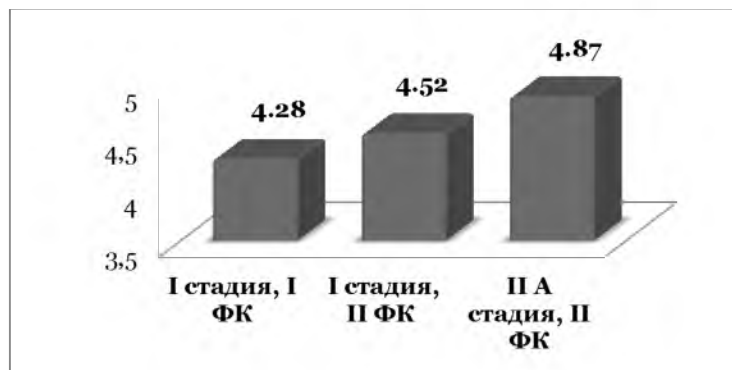


Рис. 5. Концентрация фибриногена в крови.  
 Fig. 5. The concentration of fibrinogen in blood.

Кроме этого, в каждой из исследуемых групп был оценен такой показатель, как средний уровень тромбоцитов. Были получены следующие результаты: I группа –  $293.6 \pm 73.3 \times 10^9$ /л, II группа –  $303.1 \pm 74.2 \times 10^9$ /л, III группа –  $284.8 \pm 96.2 \times 10^9$ /л. (рис. 6). Достоверных различий при этом не выявлено.

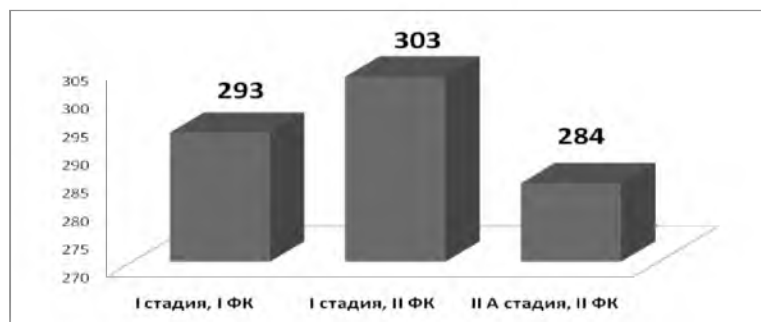


Рис. 6. Уровень тромбоцитов в крови.  
 Fig. 6. Blood platelet count



## Выводы

Проведенное исследование показало, что частота аутоиммунных заболеваний в сочетании с ХСН и нарушениями гемостаза в Белгородской области составила 7.4%. При этом большинство больных были женского пола, с ревматоидным артритом.

Изучив уровень фибриногена и тромбоцитов в сыворотке крови у больных с аутоиммунными заболеваниями, можно сделать вывод, повышение фибриногена является одним из патогенетических механизмов, обуславливающих развитие, как аутоиммунных заболеваний, так и ХСН, при этом его можно считать показателем тяжести сердечно-сосудистого заболевания и его возможного исхода. Прямой связи между изменением количества тромбоцитов и стадией ХСН выявлено не было. Но это не исключает роли тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Для более точного получения результата необходимо оценить другие показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

## Список литературы References

Ефремова О.А., Камышникова Л.А. 2010. Динамические изменения структурных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса по результатам годичного наблюдения и лечения. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 16 (11): 97-104.

Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. 2010. Dinamicheskie izmeneniya strukturnykh pokazatelej u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju v zavisimosti ot frakcii vybrosa po rezul'tatam godichnogo nabljudenija i lechenija [Dynamic changes of structural indicators at patients with a chronic heart failure depending on fraction of emission by results of year observation and treatment]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 16 (11): 97-104. (in Russian)

Камышникова Л.А., Ефремова О.А. 2012. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью в динамике лечения спиронолактоном. Клиническая медицина. 5: 25 – 28.

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. 2012. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya miokarda u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju v dinamike lechenija spironolaktonom [Structurally functional changes of a myocardium at patients with a chronic heart failure in dynamics of treatment by Spironolactonum]. Klinicheskaja medicina. 5: 25 – 28. (in Russian)

Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., Шимановский Н.Л., Скворцова В.И. 2012. Эстрогены и головной мозг. Вестник РАМН №2. 48–59.

Kareva E.N., Olejnikova O.M., Panov V.O., Shimanovskij N.L., Skvorcova V.I. 2012. Jestrogeny i golovnoj mozg [Estrogens and brain]. Vestnik RAMN №2. 48–59. (in Russian)

Кирдей Е.Г., Кирдей Л.Е. 1998. Механизмы развития аутоиммунной патологии. Лекции, 115 (2):50–54. Kirdej E.G., Kirdej L.E. 1998. Mehanizmy razvitija autoimmunnoj patologii [Development of Autoimmune diseases]. Lekcii, 115 (2):50–54. (in Russian)

Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. 2012. Сравнительный анализ показателей мониторинга суточного артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Фундаментальные исследования. 7-1: 146-150.

Osipova O.A., Sujazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevskaja O.M. 2012. Sravnitel'nyj analiz pokazatelej monitorirovanija sutochnogo arterial'nogo davlenija u bol'nyh arterial'noj gipertenziej i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [The comparative analysis of indicators of monitoring of daily arterial pressure at patients with arterial hypertension and a chronic heart failure]. Fundamental'nye issledovanija. 7-1: 146-150. (in Russian)

Панченко Е.П., Добровольский А.Е., Довлатов К.К. 1995. Система гемостаза и фибринолиз у больных с различной распространенностью атеросклеротического поражения. Кардиология, 4 (18): 18–23.

Panchenko E.P., Dobrovolskij A.E., Dovlatov K.K. 1995. Sistema gemostaza i fibrinoliza u bol'nyh s razlichnoj rasprostranennost'ju ateroskleroticheskogo porazhenija [Patients with arteriosclerotic vascular disease and their system of hemostasis and Fibrinolysis]. Kardiologija, 4 (18): 18–23. (in Russian)

Шмелева В. М., Семенова О.Н., Папаян Л.П., Ягашкина С.И. 2009. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Вестник Санкт-Петербургского Университета, 1: 37–44.

Shmeleva V. M., Semenova O.N., Papajan L.P., Jagashkina S.I. 2009. Aktivacija sistemy gemostaza u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Activation of hemostasis system for patients with congestive heart failure]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta, 1: 37–44. (in Russian)

Gasparyan, A.Y. 2012. Cardiovascular risk and inflammation: pathophysiological mechanisms, drug design, and targets. Curr. Pharm. 18: 1447–1449.

Khmelnickaya K., Shlyakhto E.V., Sitnikova H.Y. Left ventricular aneurysm and endothelium-dependent hemostasis in patients with chronic heart failure. 2008. J Clin Lipid, 2(55): 395–396.

Krishnan V., Araneda M., Hall K. 2007. Reactive and clonal thrombocytosis: proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins. South. Med. J, 2: 23–29.

Onat, A.; Direskeneli H. 2012. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: Pathophysiology and targeted therapy. Curr. Pharm, 18: 1465–1477.

Stevens, R.J.; Douglas, K.M.; Saratzis, A.N.; Kitas, G.D. 2005. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Expert Rev. Mol, 7: 1–24.

Wiwaniitkit V. 2006. Extreme thrombocytosis: what are the etiologies? Clin. Appl. Thromb. Hemost, 12: 85 – 87.