

*А.И. Калининская, О.А. Духин, Х.М. Ужахова, А.В. Шпектор,
Е.Ю. Васильева*

Тромбообразование и эндогенный фибринолиз в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Кафедра кардиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

Калинская Анна Ильинична, доцент, канд. мед. наук, orcid.org/0000-0003-2316-4238

Духин Олег Арменович, ординатор, orcid.org/0000-0003-2278-1154

Ужахова Хяди Мурадовна, аспирант, orcid.org/0000-0002-9260-2820

Шпектор Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой, руководитель Университетской клиники кардиологии, orcid.org/0000-0001-6190-6808

Васильева Елена Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией атеротромбоза, orcid.org/0000-0002-6310-7636

Цель: оценка процессов тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в анамнезе.

Материал и методы. В исследование были включены 102 человека: 51 пациент (19 со спонтанной реперфузией инфаркт-связанной артерии (СР ИСА) во время проведения коронарографии, 32 – с ее окклюзией) и 51 здоровый доброволец. Параметры гемостаза оценивались с помощью ротационной тромбоэластометрии и тромбодинамики, эндотелиальная функция – при помощи теста эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, всем пациентам проводилась эхокардиография.

Результаты. Пациенты с ОИМпST в анамнезе характеризуются более быстрым формированием сгустка (время начала свертывания 720 [625; 850] с против 810 [699; 940], $p = 0,01$), большими размерами тромба на различных этапах эксперимента (угол α 49 [46; 59]° против 44 [39; 55], $p < 0,01$; A10 (41 [39; 49] мм против 36 [33; 42], $p < 0,01$); A20 (52 [50; 57] мм против 50 [44; 53], $p = 0,01$), ранним началом лизиса сгустка (LOT (38,0 [30,8; 53,7] мин против 65,3 [42,9; 79,3], $p < 0,01$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Пациенты с окклюзией инфаркт-связанной артерии (ИСА) в анамнезе характеризовались более быстрой скоростью роста сгустка (V (28,1 [26,3; 35,0] мкм/мин против 31,9 [30,2; 38,8], $p < 0,01$), большим размером сгустка (CS 1190,5 [1160,0; 1292,0] мкм против 1315 [1204; 1458], $p < 0,01$), сниженной эндотелий-зависимой вазодилатацией (тест ЭЗВД 11,6 [8,4; 13,1]% против 17,3 [14,4; 20,0], $p < 0,01$) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ 55 [52; 60]% против 62,0 [57,5; 64,0], $p < 0,01$) по сравнению с пациентами со спонтанной реперфузией инфаркт-связанной артерии.

Заключение. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда характеризуются повышенной активацией процессов тромбообразования и эндогенного фибринолиза по сравнению со здоровыми добровольцами. Среди пациентов с окклюзией ИСА процесс тромбообразования остается повышенным в большей степени по сравнению с пациентами с СР ИСА.

Ключевые слова: эндогенный фибринолиз; инфаркт миокарда; тромбообразование; спонтанная реперфузия.

Для цитирования: Калининская А.И., Духин О.А., Ужахова Х.М., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Тромбообразование и эндогенный фибринолиз в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (1): 24–34. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-24-34

Для корреспонденции: Калининская Анна Ильинична, e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, соглашение №18 75 10123.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.03.2020
Принята к печати 14.03.2020

A.I. Kalinskaya, O.A. Dukhin, Kh.M. Uzhakhova, E.Yu. Vasilieva, A.V. Shpektor

Thrombosis and endogenous fibrinolysis in the deferred period of myocardial infarction

Department of Cardiology of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, 127473, Russian Federation

Anna I. Kalinskaya, Associate Professor, Cand. Med. Sc., orcid.org/0000-0003-2316-4238

Oleg A. Dukhin, Resident Physician, orcid.org/0000-0003-2278-1154

Khyadi M. Uzhakhova, Postgraduate, orcid.org/0000-0002-9260-2820

Aleksander V. Shpektor, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief of Chair, Head of the University Clinic of Cardiology, orcid.org/0000-0001-6190-6808

Elena Yu. Vasilieva, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Atherothrombosis Laboratory, orcid.org/0000-0002-6310-7636

Objective: to evaluate the processes of thrombosis and endogenous fibrinolysis in patients with a history of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. 102 participants were included in the study: 51 patients (19 with spontaneous reperfusion (SR) of infarct-related artery (IRA) during coronary angiography, 32 with total occlusion) and 51 healthy volunteers. The parameters of hemostasis were evaluated using rotational thromboelastometry and thrombodynamics, endothelial function – using the flow-mediated dilation test (FMD) test, all patients underwent echocardiography.

Results. Patients with a history of STEMI are characterized by faster clot formation (CT, with 720 [625; 850] s vs 810 [699; 940] s, $p=0.01$), larger clot size at various stages of the experiment (angle α 49 [46; 59]° vs 44 [39; 55], $p<0.01$; A10, mm (41 [39; 49] vs 36 [33; 42], $p<0.01$); A20 (52 [50; 57] mm vs 50 [44; 53], $p=0.01$), earlier onset of clot lysis (LOT (38.0 [30.8; 53.7] min vs 65.3 [42.9; 79.3], $p<0.01$) compared to healthy volunteers. Patients with a history of IRA occlusion had a faster clot growth rate (V (28.1 [26.3; 35.0] $\mu\text{m}/\text{min}$ vs 31.9 [30.2; 38.8], $p<0.01$), a larger clot size (CS 1190.5 [1160; 1292] μm vs 1315 [1204; 1458], $p<0.01$), reduced flow-mediated dilation test (FMD test 11.6 [8.4; 13.1]% vs 17.3 [14.4; 20.0], $p<0.01$) and ejection fraction of the left ventricle (EF, % 55 [52; 60]% vs 62.0 [57.5; 64.0], $p<0.01$) compared to patients with SR of IRA during coronary angiography.

Conclusion. Patients with myocardial infarction are characterized by increased activation of clotting and endogenous fibrinolysis compared with healthy volunteers. Among patients with IRA occlusion the clotting remains increased to a greater extent in comparison to patients with a history of SR of IRA.

Keywords: endogenous fibrinolysis; myocardial infarction; thrombosis; spontaneous reperfusion.

For citation: Kalinskaya A.I., Dukhin O.A., Uzhakhova Kh.M., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. Thrombosis and endogenous fibrinolysis in the deferred period of myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (1): 24–34 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-24-34

For correspondence: Anna I. Kalinskaya, e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

Acknowledgements. This study was supported by the Russian Science Foundation grant #18-75-10123.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 05, 2020

Accepted March 14, 2020

Введение

Одним из наиболее важных вопросов патогенеза острого коронарного синдрома является функционирование системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Известно, что атеросклероз способствует гиперкоагуляции, в то время как активность системы фибринолиза может существенно варьировать [1]. От взаимодействия этих процессов зависит выраженность тромбообразования

при остром коронарном синдроме (ОКС) и, как следствие, наличие или отсутствие спонтанной реперфузии (СР) инфаркт-связанной артерии (ИСА) [2]. По различным оценкам, у 4–24% пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) наблюдается спонтанная резолуция сегмента ST, а также отсутствие окклюзии ИСА по данным коронарографии [3]. Согласно литературным источникам, СР ИСА ассоциирована с гораздо более низким уровнем летальности

и осложнений по сравнению с пациентами с окклюзией ИСА [4]. В то же время конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого феномена, остаются не до конца изученными. Неясным в настоящее время остается и алгоритм ведения пациентов с резолуцией сегмента ST на догоспитальном этапе. Согласно результатам исследования S. Lemkes et al., уровень смертности, различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также размера зоны инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии достоверно не различались в группах экстренной и отложенной реваскуляризации [5].

В опубликованных нами ранее работах было показано, что СР ИСА у пациентов с ОКСПST сопровождается в остром периоде не только повышенной активацией эндогенного фибринолиза (ЭФ), но и более активным формированием фибринового сгустка [6]. Остаются ли наблюдаемые в остром периоде показатели системы гемостаза неизменными в отдаленном периоде и справедливы ли для них вышеуказанные закономерности, является неясным. Цель нашего исследования – оценка процессов тромбообразования и ЭФ у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в анамнезе.

Материал и методы

В исследование были включены 102 человека: 51 пациент и 51 здоровый доброволец. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование каждым участником было подписано информированное согласие.

Нами была ретроспективно проанализирована медицинская документация 51 пациента, которые имели в анамнезе ОИМпST в период с 2014 по 2017 г., в связи с чем им выполнялась коронарография с последующей реваскуляризацией ИСА в ГКБ им. И.В. Давыдовского. Диагноз ОИМ ста-

вили в соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда [7]. Медиана времени наблюдения с момента ОИМ – 35 мес. У 19 пациентов во время проведения коронарографии отмечалась СР ИСА, в то время как у 32 – окклюзия ИСА. Все пациенты были приглашены на визит в клинику, им провели сбор клинических данных, эхокардиографию (ЭхоКГ), забор крови для оценки параметров гемостаза, оценку функционального состояния эндотелия.

В группу контроля были включены лица без признаков ИБС (что подтверждалось результатами стресс-теста или мультиспиральной компьютерной томографией коронарных артерий), не получающие дезагрегантную или антикоагулянтную терапию.

Критерии включения в группу пациентов: возраст более 18 лет, перенесенный ОИМпST в период с 2014 по 2017 г., проведение коронарографии и ангиопластики ИСА, информированное согласие. Критерии исключения из группы пациентов: невозможность интерпретации и анализа данных ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса, ритм электрокардиостимулятора), онкологический процесс, системные заболевания, острые воспалительные процессы в момент нахождения в стационаре или в момент контрольного осмотра, антикоагулянтная терапия.

В таблицах 1, 2 представлены клинικο-демографические характеристики исследуемых групп. Как видно из таблицы 1, пациенты чаще были представителями мужского пола, страдали сахарным диабетом, артериальной гипертензией и были курильщиками. В таблице 2 представлена клинικο-демографическая характеристика пациентов с СР ИСА и ее полной окклюзией.

Таким образом, достоверных различий в клинικο-анамнестических характеристиках подгрупп обнаружено не было.

Забор крови и лабораторные исследования. Кровь забирали венепункцией иглой Vacuette 21G в две пробирки с цитратом натрия и одну пробирку для последующего

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп ИБС и контроля

| Показатель | Пациенты (n = 51) | Контроль (n = 51) | p |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Возраст, лет | 59 (52; 65) | 53 (32; 63) | 0,064 |
| Пол, мужской | 39 (76,5) | 21 (41,2) | <0,01 |
| Артериальная гипертензия | 31 (60,8) | 10 (19,6) | 0,01 |
| Курение | 18 (35,3) | 7 (13,7) | <0,01 |
| Сахарный диабет | 10 (19,6) | 2 (3,9) | 0,01 |
| Дислипидемия | 22 (43,1) | 15 (29,4) | 0,1 |

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Ме (25; 75%), качественные показатели оформлены в виде n (%), где n – число больных.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов со спонтанной реперфузией ИСА и ее полной окклюзией

| Показатель | Спонтанная реперфузия (n = 19) | Окклюзия (n = 32) | p |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------|------|
| Возраст, лет | 59 (52; 65) | 59 (52; 65) | 0,88 |
| Пол, мужской | 14 (73,7) | 25 (78,1) | 0,48 |
| Артериальная гипертензия | 10 (52,6) | 22 (68,7) | 0,19 |
| Курение | 5 (26,3) | 7 (21,8) | 0,49 |
| Сахарный диабет | 4 (21,1) | 10 (31,2) | 0,32 |
| Дислипидемия | 7 (36,8) | 11 (34,3) | 0,54 |

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Ме (25; 75%), качественные показатели оформлены в виде n (%), где n – число больных.

биохимического анализа крови. Первая пробирка с цитратом натрия использовалась для проведения ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM (Tem Innovations GmbH, Германия) по стандартной методике нативной тромбоэластометрии (NATEM) [8]. Для анализа использовались следующие параметры: время начала свертывания (CT), время формирования сгустка (CFT), время начала лизиса сгустка (LOT), максимальное формирование сгустка (MCF), максимальный лизис сгустка (ML), а также процент оставшегося тромба через 30, 45 и 60 мин от начала лизиса (Li 30, 45 и 60 соответственно). Вторая пробирка использовалась для анализа параметров образования сгустка и ЭФ на приборе «Тромбодинамика» («ГемаКор», Россия) по модифицированной методике, опубликованной нами ранее [9, 10]. Для дальнейшего анализа проводилось приготовление

плазмы, обедненной тромбоцитами. Для индукции лизиса добавлялся стандартный активатор с урокиназой. На основе полученных данных рассчитывались численные параметры динамики роста фибринового сгустка: задержка роста (Tlag), скорость роста (Vi, Vst), размер сгустка через 30 мин (CS), плотность сгустка (D), наличие спонтанного тромбообразования (Tsp), а также лизиса тромба (LOT), скорость прогрессирования лизиса (LP, %/мин), время лизиса сгустка (CLT), ожидаемое время лизиса сгустка (LTE).

ЭхоКГ. Всем пациентам выполняли ЭхоКГ с оценкой фракции выброса левого желудочка, конечного диастолического объема левого желудочка, зон нарушенной сократимости.

Тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Для оценки эндотелиальной функции всем пациентам проводился тест

ЭЗВД по стандартной методике. Ультразвуковую диагностику проводили на аппарате Phillips CX 50.

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки результатов использовался пакет программ IBM SPSS Statistics 23. Для проверки гипотезы о нормальности распределения количественных переменных использовался тест Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения количественных критериев использовали t-критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, – критерий Манна–Уитни. Для оценки качественных критериев применяли точный критерий Фишера. Статистически значимым считался результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с ОИМпСТ в анамнезе и здоровых добровольцев

При анализе исследуемой популяции было показано, что пациенты с перенесенным ОИМпСТ в анамнезе характеризуются более активным тромбообразова-

нием: по данным ротационной тромбоэластометрии отмечаются более короткое время начала свертывания (720 с против 810, $p = 0,01$) по сравнению с контрольной группой (рис. 1), а также достоверно большие размеры цельного тромба на различных временных этапах эксперимента (рис. 2) (угол α (интегральный показатель, характеризующий скорость роста тромба и его размер) 49° против 44° , $p < 0,01$; A10 (размер тромба на 10-й минуте исследования) 41 мм против 36, $p < 0,01$; A20 (размер тромба на 10-й минуте исследования) 52 мм против 50, $p = 0,01$).

Активность ЭФ у пациентов с ИБС также была существенно выше в отдаленном периоде: время начало лизиса тромба по результатам теста тромбодинамики было достоверно короче по сравнению с контрольной группой (38,0 мин против 65,3, $p < 0,01$) (рис. 3).

Сравнение показателей образования тромба и его лизиса у пациентов с наличием спонтанной реперфузии инфаркт-связанной артерии и ее полной окклюзией в анамнезе

При анализе подгрупп пациентов с ОИМпСТ в анамнезе нами было выявлено

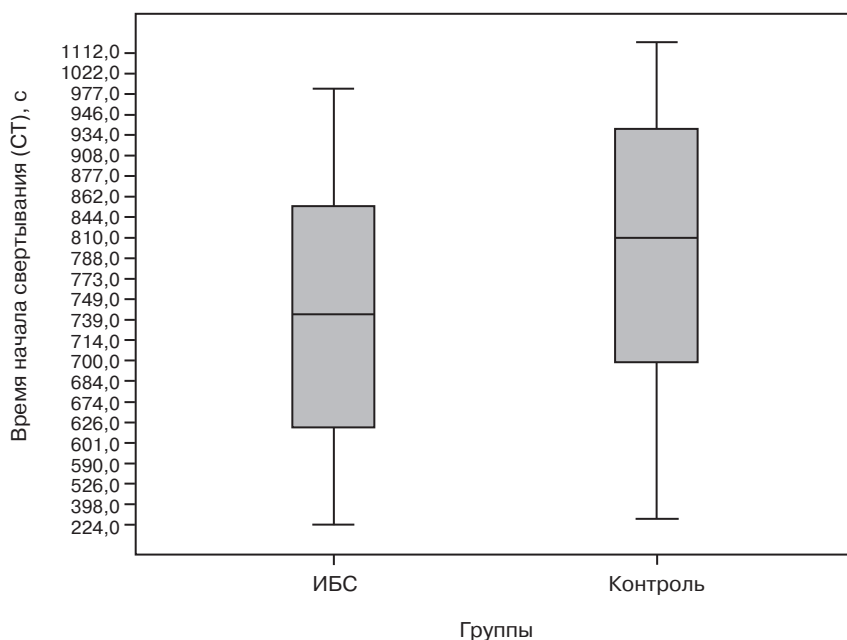


Рис. 1. Время начала свертывания у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе и контрольной группы (ROTEM)

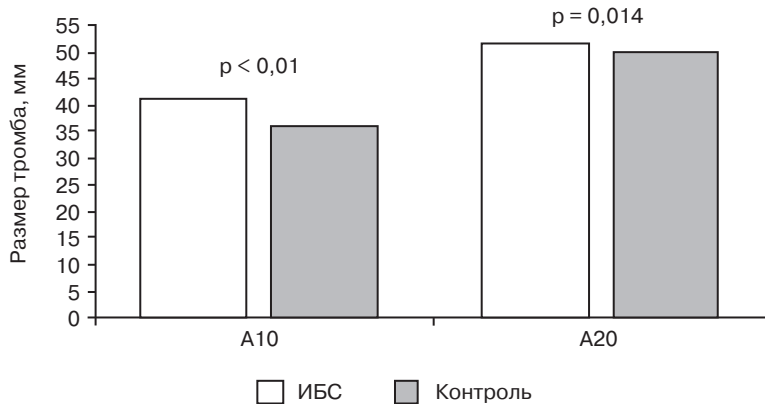


Рис. 2. Размеры образующегося тромба на 10-й и 20-й минутах исследования (ROTEM)

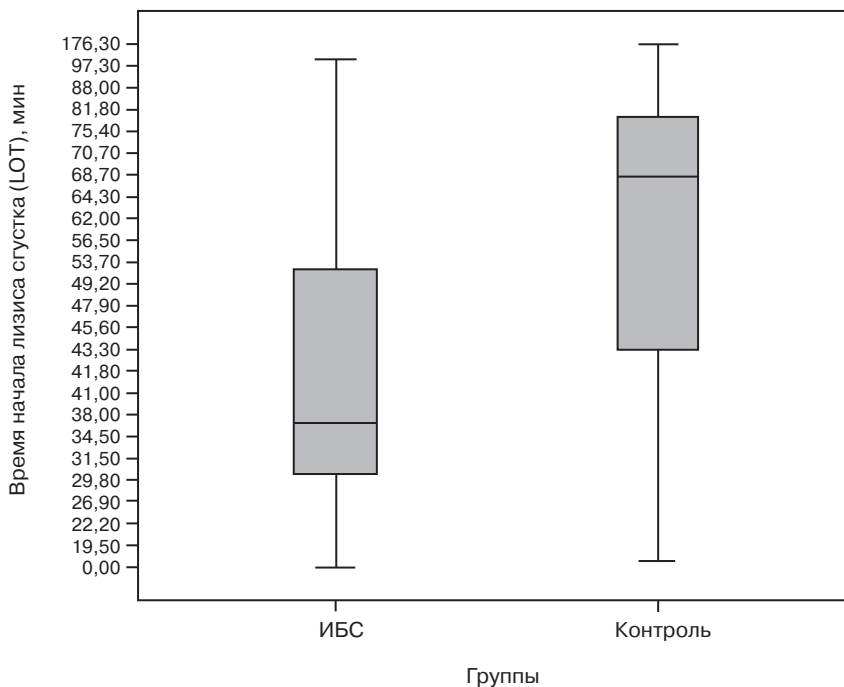


Рис. 3. Время начала лизиса сгустка у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда и контрольной группы («Тромбодинамика»)

но, что пациенты с окклюзией ИСА имели гораздо более активное тромбообразование в отдаленном периоде по сравнению с пациентами со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА. Данная группа пациентов характеризовалась более высокой скоростью роста сгустка (28,7 мкм/мин против 31,9, $p = 0,016$), причем, данное утверждение было справедливо как для средней (28,1 мкм/мин против 31,9, $p < 0,01$), так и для начальной скорости роста сгустка (57,2 мкм/мин против 60,25, $p = 0,01$) (рис. 4). Также пациенты с отсутствием СР

ИСА характеризовались достоверно большим размером сгустка (1190,5 мкм против 1315,0, $p < 0,01$) (рис. 5). При сравнении показателей ЭФ различий при анализе подгрупп выявлено не было.

При оценке функционального состояния эндотелия было обнаружено, что у пациентов с окклюзией ИСА в анамнезе отмечались более низкие значения теста ЭЗВД плечевой артерии (рис. 6), что свидетельствует о нарушенной эндотелиальной функции у данной подгруппы пациентов.

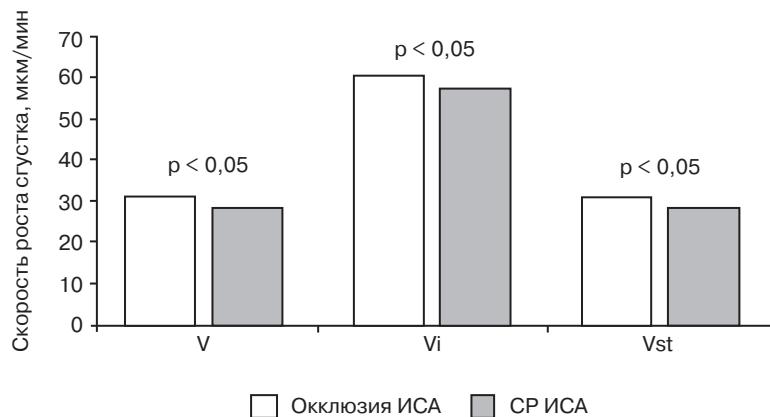


Рис. 4. Сравнение показателей роста сгустка у пациентов с СР ИСА и ее отсутствием («Тромбодинамика»).

V – скорость роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; Vst – стационарная скорость роста сгустка

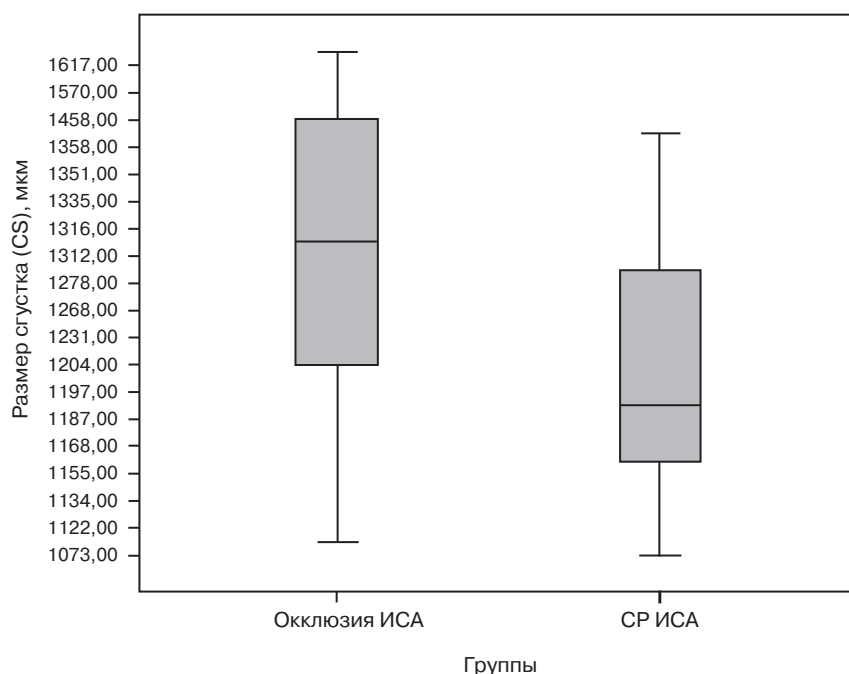


Рис. 5. Размер сгустка у пациентов с СР ИСА и ее окклюзией в анамнезе («Тромбодинамика»)

Результаты ЭхоКГ

Результаты сравнения оцениваемых показателей представлены в таблице 3.

Обсуждение

Для комплексной оценки работы гемостаза у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом мы использовали методы ротационной тромбозластометрии и тромбодинамики [8, 9, 11]. Нативная тромбозластометрия позволяет оценить процесс образования тромба в цельной крови, используя только кальций, что приближает

этот метод к естественным условиям. Однако интерпретировать в полной мере процесс лизиса тромба, который в норме занимает длительное время, данным методом затруднительно. Метод тромбодинамики оценивает процессы тромбообразования и лизиса тромба в плазме крови с использованием индукторов обоих процессов (тканевого фактора и малых доз урокиназы). Таким образом, как уже было показано нами ранее, сочетание этих методик позволяет получить более полную картину параметров тромбообразования (учитывая как тром-

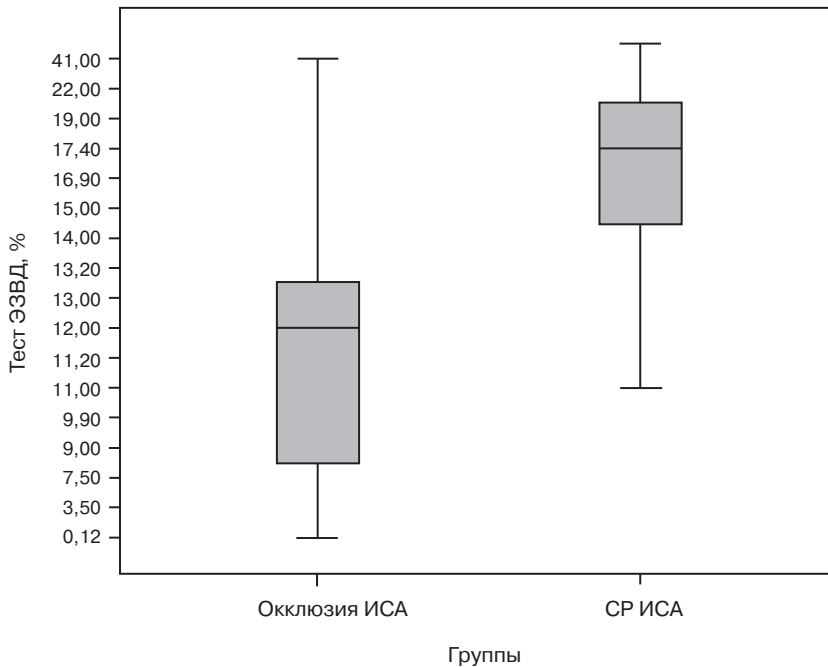


Рис. 6. Результаты теста ЭЗВД у пациентов с СР ИСА и ее окклюзией в анамнезе

боцитарное, так и плазменное звено гемостаза) и лизиса образованного сгустка [6].

В первой части нашей работы были получены данные о том, что пациенты в отдаленном периоде острого инфаркта миокарда по результатам теста тромбодинамики имеют более активные показатели как тромбообразования, так и эндогенного фибринолиза по сравнению с контрольной группой. Это наблюдение соотносится с данными литературы [12]. Прогрессирование атеросклероза способствует более выраженной экспрессии тканевого фактора (ТФ), что способствует активации систем гемостаза [13]. Помимо этого, нарушения в балансе свертывающей/противосвертывающей систем сами по себе способствуют прогрессированию атеросклероза посред-

ством активации различных проатерогенных факторов: увеличение количества моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов [14–16], прогрессирования эндотелиальной дисфункции [17], избыточной активации PAR-1,2,3,4 рецепторов, ведущей к усилению ангиогенеза, оксидативного стресса и апоптоза клеток бляшки [18] и т. д.

Во второй части работы был проведен анализ особенностей тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде ОИМпST. Согласно полученным результатам, у пациентов с окклюзией инфаркт-связанной артерии в анамнезе остается более высокая активность процессов тромбообразования по сравнению с пациентами со спонтанной реперфузией в инфаркт-связанной артерии.

Таблица 3

Данные эхокардиографического исследования

| Показатель | СР (n = 19) | Окклюзия (n = 38) | p |
|------------|----------------|-------------------|-------|
| КДО ЛЖ, мл | 106 (103; 110) | 113 (102; 130) | 0,26 |
| КДР ЛЖ, мл | 51 (50; 54) | 53 (49; 54) | 0,5 |
| ФВ ЛЖ, % | 62 (57,5; 64) | 55 (52; 60) | <0,01 |

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Ме (25; 75%).

Вероятнее всего, причиной является функциональное состояние эндотелия. Эндотелий является активным эндокринным органом, отвечающим за спазм и расслабление артерий, синтез факторов гемостаза и т. д. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе атеросклероза [17]. Для дисфункции эндотелия описаны повышенные уровни различных провоспалительных цитокинов, таких как RANTES, белок, активирующий нейтрофилы, тромбоспондин-1, предшественник фактора фон Виллебранда, что в свою очередь создает повышенный провоспалительный фон, ассоциированный с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [19]. Нарушения ЭЗВД описаны как для пациентов с ОКС, так и со стабильной ИБС [20].

В литературе описаны различные предикторы СР ИСА. Так, например, существуют сведения об ассоциации более низкого уровня гомоцистеина и высокочувствительного С-реактивного белка (Вч-СРБ) с СР ИСА [21]. Таким образом, СР ИСА является мультифакторным событием.

По нашим данным, у пациентов со спонтанной реперфузией ИСА в анамнезе остаются достоверно более высокие показатели теста ЭЗВД плечевой артерии в отдаленном периоде инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с сохраняющейся окклюзией. А при наличии сохранной функции эндотелия выше вероятность быстрой активации эндогенного фибринолиза в острый период инфаркта миокарда (в частности, выброса тканевого активатора пламиногена), что может служить одной из причин спонтанной реперфузии.

В данную концепцию вписывается и достоверно больший размер сгустка у пациентов с окклюзией ИСА в анамнезе. В литературе существуют данные о том, что у пациентов со стабильной ИБС тромб отличается по своей микроструктуре от такового у здоровых добровольцев, а некоторые авторы даже предлагают использовать параметры размера или плотности сгустка в качестве фактора риска развития неблагоприятных событий в будущем [22].

Вероятнее всего, размер и плотность сгустка обусловлены в первую очередь различной концентрацией тромбина в крови, под влиянием которого идет образование разных по толщине волокон фибрина, а также синтез фибрин-стабилизирующего фактора. Данный фактор свертывания (XIII фактор) является белком, который стабилизирует образовавшийся фибрин. В литературе описаны различные полиморфизмы этого фактора, ассоциированные с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности повторного инфаркта миокарда [23].

Скорее всего, различия в уровне фракции выброса левого желудочка у подгрупп пациентов со спонтанной реперфузией в анамнезе и без нее обусловлены тем, что до проведения ангиопластики в ИСА сохранялся кровоток, что привело к развитию меньшей зоны некроза миокарда. Также в литературе имеются сведения о связи эндотелиальной дисфункции с развитием ремоделирования миокарда и апоптозом кардиомиоцитов, что ведет к прогрессированию сердечной недостаточности, что также может служить одним из объяснений наблюдаемых различий [24].

Следует отметить, что тромбообразование и эндогенный фибринолиз в каждом конкретном случае могут быть обусловлены как непосредственно атеросклерозом, который, как обсуждалось выше, сам по себе вносит существенные изменения в функционирование системы гемостаза, так и врожденными генетическими особенностями функционирования эндотелия и различных факторов свертывания. Так, например, существует взаимосвязь мутаций гена NO-синтазы (eNOS) с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [25], полиморфизмов гена рецептора эндотелиальной агрегации тромбоцитов-1 (PEAR1) с эндотелиальной дисфункцией [26], мутацией эндотелиального трансдьюсера сигнала и активатора транскрипции-3 (STAT3) с развитием апоптоза

и фиброза кардиомиоцитов [27]. В литературе описана ассоциация полиморфизма гена тканевого активатора плазминогена (4G/5G) с повышенным риском развития инфаркта миокарда [28], а также различных полиморфизмов гена ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАИП) с сердечно-сосудистой заболеваемостью [29]. Другим возможным объяснением длительно существующей эндотелиальной дисфункции, как показали работы нашей клиники, является персистенция цитомегаловирусной инфекции в клетках эндотелия [30]. Конкретный механизм, играющий ключевую роль в механизме спонтанной реперфузии, нуждается в дальнейшем уточнении.

Заключение

Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда характеризуются повышенной активацией процессов тромбообразования и эндогенного фибринолиза по сравнению со здоровыми добровольцами даже через несколько лет после индексного события. При этом среди подгруппы пациентов с окклюзией инфаркт-связанной артерии в момент острого инфаркта миокарда процесс тромбообразования остается повышенным в большей степени по сравнению с пациентами со спонтанной реперфузией в анамнезе. Сохраняющаяся годами эндотелиальная дисфункция может быть одним из вероятных объяснений наблюдаемых феноменов. Причины данного явления требуют дальнейшего изучения.

Литература [References]

1. Reddel C.J., Curnow J.L., Voithl J. et al. Detection of hypofibrinolysis in stable coronary artery disease using the overall haemostatic potential assay. *Thromb. Res.* 2013; 131 (5): 457–62. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.015
2. Уразовская И.Л., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние состояния эндотелия на возможность спонтанного тромболитического у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология.* 2008; 2 (1): 36–8. [Urazovskaya I.L., Skrypnik D.V., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. The effect of endothelial status on the possibility of spontaneous thrombolysis in

- patients with ST-elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology.* 2008; 2 (1): 36–8 (in Russ.).]
3. Badings E.A., Remkes W.S., Salem H.K. et al. Early or late intervention in patients with transient ST-segment elevation acute coronary syndrome: Subgroup analysis of the ELISA-3 trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2016; 88 (5): 755–64. DOI: 10.1002/ccd.26719
4. Fefer P., Beigel R., Atar S. et al. Outcomes of patients presenting with clinical indices of spontaneous reperfusion in ST-elevation acute coronary syndrome undergoing deferred angiography. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (7). DOI: 10.1161/JAHA.116.004552
5. Lemkes J.S., Janssens G.N., van der Hoeven N.W. et al. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 283–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy651
6. Саввинова П.П., Калинин А.И., Манчунов В.Н., Анисимов К.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Взаимосвязь данных коронарографии и лабораторных параметров образования и лизиса тромба у больных с острым коронарным синдромом. *Эндоваскулярная хирургия.* 2019; 6 (3): 207–13. [Savvinova P.P., Kalinskaya A.I., Manchurov V.N., Anisimov K.V., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. Coronary angiogram and laboratory parameters of blood clot formation and lysis correlation in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2019; 6 (3): 207–13 (in Russ.).]
7. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation.* 2018; 138 (20): e618–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617
8. Meesters M.I., Koch A., Kuiper G., Zacharowski K., Boer C. Instability of the non-activated rotational thromboelastometry assay (NATEM) in citrate stored blood. *Thromb. Res.* 2015; 136 (2): 481–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.05.026
9. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M., Kuprash A.D., Ataullakhanov F.I. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatr. Hematol. Immunopathol.* 2018; 17 (4): 114–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
10. Kalinskaya A.I., Savvinova P.P., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. The specifics of clotting and endogenous fibrinolysis in acute coronary syndrome patients. *Russ. J. Cardiol.* 2018; 23 (9): 12–6. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-12-16
11. Tuktamyshov R., Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: spatial thrombodynamics. *Hematology.* 2015; 20 (10): 584–6. DOI: 10.1179/1607845415Y.0000000022
12. Shlyk I.F. Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Med. Her. South. Russ.* 2019; 10 (2): 48–54. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54

13. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.* 2014; 276 (6): 618–32. DOI: 10.1111/joim.12296
14. Di Serafino L., Sarma J., Dierickx K. et al. Monocyte-platelets aggregates as cellular biomarker of endothelium-dependent coronary vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2014; 7 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s12265-013-9520-x
15. Пинегина Н.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 2. *Креативная кардиология.* 2016; 10 (3): 201–9.
[Pinegina N.V. Leukocyte-platelet complexes in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Part 2. *Creative Cardiology.* 2016; 10 (3): 201–9 (in Russ.)]
16. Loguinova M., Pinegina N., Kogan V. et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2018; 118 (11): 1969–81. DOI: 10.1055/s-0038-1673342
17. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118 (4): 620–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
18. Borrisoff J.I., Spronk H.M.H., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (18): 1746–60. DOI: 10.1056/NEJMr1011670
19. Hyseni A., Roest M., Braun S.L. et al. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients. *Thromb. Res.* 2013; 131 (3): 198–203. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.12.001
20. Thanyasiri P., Celermajer D.S., Adams M.R. Endothelial dysfunction occurs in peripheral circulation in patients with acute and stable coronary artery disease. *Am. J. Physiol. Hear Circ. Physiol.* 2005; 289 (2): H513–7. DOI: 10.1152/ajpheart.01086.2004
21. Li J., Zhou Y., Zhang Y., Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018; 18 (1). DOI: 10.1186/s12872-018-0868-3
22. Sabra A., Lawrence M.J., Aubrey R. et al. Characterisation of clot microstructure properties in stable coronary artery disease. *Open Hear.* 2017; 4 (2): e000562. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000562
23. Kreutz R.P., Bitar A., Owens J. et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2014; 38 (3): 380–7. DOI: 10.1007/s11239-014-1059-4
24. Lim S.L., Lam C.S.P., Segers V.F.M., Brutsaert D.L., De Keulenaer G.W. Cardiac endothelium-myocyte interaction: Clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (31): 2050–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv132
25. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23 028 subjects. *Circulation.* 2004; 109 (11): 1359–65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3
26. Fisch A.S., Yerges-Armstrong L.M., Backman J.D. et al. Genetic variation in the platelet endothelial aggregation receptor 1 gene results in endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2015; 10 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0138795
27. Zouein F.A., Booz G.W., Altara R. STAT3 and endothelial cell-cardiomyocyte dialog in cardiac remodeling. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00050
28. Gong L.L., Peng J.H., Han F.F. et al. Association of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor polymorphism with myocardial infarction: A meta-analysis. *Thromb. Res.* 2012; 130 (3). DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.015
29. Shi J., Zhi P., Chen J., Wu P., Tan S. Genetic variations in the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor gene and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2014; 134 (3): 610–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.06.023
30. Lebedeva A., Maryukhnich E., Grivel J.C., Vasilieva E., Margolis L., Shpektor A. Productive cytomegalovirus infection is associated with impaired endothelial function in ST-elevation myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2020; 133 (1): 133–42. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.06.021