



Динамика изменения калликреин-кининовой и свёртывающей систем крови при ишемической болезни сердца

С.А. Муминджонов¹, Ш.Ф. Одинаев, Ф.И. Одинаев, Х.Т. Файзуллаев², С.М. Бобоалиев²

Кафедра внутренних болезней №1;

¹ ЦНИЛ ТГМУ им. Абуали ибни Сино;

² Республиканский клинический центр кардиологии

Учитывая ведущую роль калликреин-кининовой системы крови в генезе ишемии миокарда изучены основные её компоненты на фоне кардиометаболической и кининстабилизирующей терапии у 20 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Результаты показали, что ишемия и кардиосклероз сопровождаются повышением уровня калликреина до 15,3 нмоль/л (контроль – 13,25 нмоль/л) на фоне снижения прекалликреина и ингибиторных ёмкостей калликреина (α 1-антитрипсина и α 2- макроглобулина), с повышением свёртывающего потенциала крови.

Применение контрикала на фоне кардиометаболической терапии способствует стабилизации показателей калликреин-кининовой системы крови, а также улучшению реологических свойств крови. Эти обстоятельства позволяют использовать калликреин-кининовую и свёртывающую системы крови в качестве оценки эффективности лечения и прогноза заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, калликреин-кининовая система, постинфарктный кардиосклероз

Актуальность. Коронарная (ишемическая) болезнь сердца – заболевание ежегодно уносящее более двух миллионов жизней на земном шаре. Под этим термином объединяют такие клинические состояния как инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, а также внезапная коронарная смерть. По данным официальной статистики, в Республике Таджикистан к 2014 году на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится 58,7% от всех причин смертности, а показатель смертности на 100 тыс. населения составляет 312,0. В тоже время, развитие медицинских знаний и успехи в области диагностики и лечения позволяют сохранить жизнь большей части больным с ИБС. С этих позиций изучение патогенетической коррекции позволит разработать адекватные и научно-обоснованные меры лечения и профилактики ИБС [1-3].

Согласно современным представлениям, именно полипептидам калликреин-кининовой системы (кинины, кининоген, брадикинин, кининаза) принадлежит роль в развитии болевого фактора, механизмах микроциркуляции, им отводится роль пускового фактора в процессах свёртывания и фибринолиза крови, регуляции тонуса сосудов, клеточной про-

лиферации, трансмембранного потенциала, воспалительных и аллергических процессов [5-7]. Калликреины плазмы крови, тканевые калликреины, обладая узкой специфичностью, осуществляют первостепенный генерализованный ответ, а изменения показателей калликреин-кининовой системы прослеживаются задолго до наступления органических изменений в миокарде. Немаловажная роль в генезе ишемической болезни сердца принадлежит не только активации свёртывающего потенциала, но и депрессии фибринолитической активности, т.е. процессов регулируемых отдельными компонентами калликреин-кининовой системы крови. Помимо участия в свертывающей и фибринолитической функциях, кининовая система играет роль в регуляции гемодинамики. К настоящему времени доказана роль кининов в общем влиянии на сосудистый тонус, расширение артериол и сосудов в мышцах, головном мозге, почках, кожи и других органах. Кининовая система также может оказывать вазоконстрикторное действие при определённых условиях на отдельные сосудистые области, что является весьма важным в перераспределении крови. Немаловажна роль кининов в регуляции микроциркуляторной гемодинамики, проницаемости капиллярной стенки, где

протекают процессы транскапиллярного обмена.

Наибольшую опасность для пациентов с постинфарктным кардиосклерозом представляет дисбаланс кининов, что неизбежно сопровождается нарушениями микроциркуляции и реологических свойств крови. В этом плане обоснованным является назначение в комплекс медикаментозной терапии препаратов подавляющих протеолитическую и кининообразующую активность, что снижает риск и опасность тромбоэмболических осложнений и повторного инфаркта миокарда [5,7,8].

Цель исследования: оценить состояние основных показателей калликреин-кининовой системы крови до и после кининстабилизирующей терапии у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы. За 2015 г. в условиях Республиканского клинического центра кардиологии г.Душанбе обследовано 20 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёвших инфаркт миокарда с давностью от 6 до 12 месяцев. Среди обследованных было 15 мужчин и 5 женщин. Средний возраст обследованных составил $60,0 \pm 0,4$ года. Все пациенты прошли обследование по кардиологическому плану. В комплекс специальных лабораторных методов включалось исследование калликреин-кининовой системы (ККС) крови, состояние которой оценивали по уровню содержания калликреина (КК), прекалликреина (ПКК) и ингибиторов $\alpha 1$ -антитрипсина, $\alpha 2$ -макроглобулина биологическим методом (Суровикина М.С., 2005). Исследование показателей ККС проводилось на фоне стационарного лечения (при поступлении на 1-2 сутки и на 15 сутки пребывания в стационаре).

В комплекс лечения исследуемых пациентов, кроме традиционных лекарственных препаратов (В-адреноблокаторы, противоаритмические, гепарин и т.д.), был добавлен, в качестве кардиопротектора, препарат «Лайботен» (креатин фосфат, пр-во «Harbin bolai»), а с целью коррекции изменений ККС – «Контрикал» («Гедеон Рихтер»). Лайботен в дозе 2г назначался в первый день в/в (длительность вливания более 4-6 минут). В последующие дни лайботен по 4-5 г назначался в виде инфузии на 100 мл 0,9% физиологического раствора, инъекции контрикала – ежедневно, медленно в/в по 2,0 мл, в течение 5-6 дней, витамин Е (токоферола ацетат) – дозировке 200 мг ежедневно, по 1 капсуле 3 раза в день. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 55-65 лет.

Критерии включения: ИБС – постинфарктный кардиосклероз, подтверждённый критериями ВОЗ (1979 г.), письменное согласие больных.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, опухоли в анамнезе за последние 5 лет, заболевания систем крови.

Критериями эффективности лечения были: улучшение показателей ЭКГ, общего самочувствия больных, а также улучшение и стабилизация кининов крови.

При статистической обработке материала определялись следующие параметры описательной статистики: число наблюдений (n), минимальное и максимальное значение изучаемого параметра. При сравнении двух выборок для оценки статистической значимости различий применяли t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ показателей ККС крови с контрольными показателями свидетельствует о статистически значимых изменениях, которые выражаются в увеличении калликреина, снижении прекалликреина и ингибиторных ёмкостей калликреина ($\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина). Так, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом состояние ККС можно охарактеризовать как состояние активности, что выражается в компенсаторном повышении КК ($15,37 \pm 1,34$ нмоль/мл) на фоне усиленного кининогенеза. В свою очередь, усиленный кининогенез неизбежно сопровождается повышенным расходом ПКК и снижением его уровня до $40,2 \pm 0,2$ нмоль/мл. Поскольку кининогенез происходит за счёт использования резервных возможностей кининов (ингибиторов), то вполне объяснимо снижение и ингибиторных ёмкостей КК, т.е. $\alpha 1$ -антитрипсина (до $16,23 \pm 0,04$ ИЕ/мл) и $\alpha 2$ -макроглобулина (до $3,4 \pm 0,22$ ИЕ/мл). Такое состояние ККС крови следует расценивать как «умеренную активацию», которая обеспечивает правильный баланс кининов в организме и способствует поддержанию процессов микроциркуляции, транскапиллярного обмена, реологии крови. С точки зрения физиологической концепции, ни одна система организма не способна долгое время находиться в чрезмерно активном состоянии. Необходимо отметить, что в последующем, на фоне прогрессирования атеросклероза и ИБС, не исключена вероятность срыва баланса кининов и «истощение» ККС. Это обстоятельство, в свою очередь, обуславливает формирование патологии в сердце, нарушение микроциркуляции, свёртывания крови, а также приводит к усилению болевого синдрома, усугублению ишемии с развитием некроза ткани. С практической точки зрения, возникает необходимость патогенетической коррекции кининов на фоне кардиометаболической терапии. В этом плане, обоснованным является применение контрикала, который оказывает антипротеолитическое, антифибринолитическое и гемостатическое


ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИБС НА ФОНЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Показатели ККС	Контроль (n=20)	Исследуемая группа (n=20)	
		До лечения	После лечения
Калликреин, нмоль/л	13,25±0,23	15,37±1,34 P<0,001	14,85±1,3 P ₁ >0,05
Прекалликреин, нмоль/л	45,1±1,03	40,2±0,2 P<0,001	46,91±0,4 P ₁ <0,001
α1-антитрипсин, ИЕ/мл	22,75±0,67	16,23±0,5 P<0,001	21,80±0,6 P ₁ <0,001
α2-макроглобулин, ИЕ/мл	5,08±0,11	3,4±0,22 P<0,001	5,12±0,13 P ₁ <0,001

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в сравнении с контрольными;
p₁ – в сравнении с показателями до лечения

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОРЕОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	Контроль	Исследуемая группа (n=20)	
		1 сутки	15 сутки
Фибриноген, г/л	3,88±0,66	5,5±0,22	4,4±0,15 P<0,001
Фибриноген «В», %	15,3	53,3	35,1
Протромбиновый индекс, %	95,1±1,2	121,5±1,5	109,1±1,1 P<0,001
Вязкость крови, сп	3,55±0,04	5,35±0,04	4,17±0,04 P<0,001
Вязкость плазмы, сп	1,04±0,01	2,15±0,05	1,10±0,03 P<0,001
Фибринолитическая активность, %	47,6±2,0	31,8±2,3	42,0±1,1 P<0,05

Примечание: p – статистически значимые отличия показателей по сравнению к началу лечения (1 сутки)

действие, инактивирует важнейшие протеазы (трипсин, химотрипсин, кининогеназы, калликреин, в т.ч. активирующие фибринолиз, тормозит как суммарную протеолитическую активность, так и активность отдельных протеолитических ферментов. Наличие антипротеазной активности определяет эффективность апротинина при поражениях поджелудочной железы и состояниях, сопровождающихся высоким содержанием калликреина и других протеаз в плазме и тканях, снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз и оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях [5,9].

В динамике стационарного лечения содержание КК у обследуемых пациентов имеет тенденцию к снижению, составляя 14,85±1,3 нмоль/мл, т.е. на 3,38% от исходных показателей до лечения (15,37±1,34 нмоль/мл). Исходные значения ПКК у больных составили 40,2±0,2 нмоль/мл, а на 15-й день лечения

его уровень увеличился, составляя 46,91±0,4 нмоль/мл, т.е. вырос на 16,69%.

Динамика изменений ингибиторов КК свидетельствует о пополнении резервных возможностей кининов, что выражается в повышении α1-антитрипсина и α2-макроглобулина (табл.1). Уровень α2-макроглобулина основного ингибитора КК до лечения составлял 3,4±0,22 ИЕ/мл, а к концу курса терапии его уровень увеличился на 50,58% и соответствовал контрольным значениям (5,12±0,13 ИЕ/мл). Уровень α1-антитрипсина до лечения составлял 16,23±0,4 ИЕ/мл, а к концу лечения его уровень повысился на 34,31% (21,80±0,6 ИЕ/мл). Следовательно, стационарное лечение с применением в комплексе традиционной терапии кардиометаболита лайботена и кининстабилизирующего фермента контрикала способствует некоторой стабилизации ККС крови, что выражается в снижении КК, увеличении ПКК и



ингибиторных ёмкостей калликреина.

Обращает на себя внимание динамика изменения свёртывающей и фибринолитической систем крови. Так, у обследованных пациентов концентрация фибриногена снизилась, составляя $4,4 \pm 0,15$ г/л ($p < 0,001$), в то время как исходный показатель составлял $5,5 \pm 0,22$ г/л (табл.2).

На фоне снижения активного фибриногена, к концу курса лечения отмечалось значительное снижение фибриногена «В», по данным этанолового теста. Количество тромбоцитов не выявило существенных различий и составило в среднем 187,5 тыс. Исходный показатель вязкости крови составлял $5,35 \pm 0,04$ сп, а после лечения составил $4,17 \pm 0,04$ сп. Аналогичная картина наблюдается со стороны показателей вязкости плазмы крови, которая снизилась с $2,15 \pm 0,05$ сп до $1,10 \pm 0,03$ сп.

В исследуемой группе наблюдалось статистически значимое снижение протромбинового индекса по сравнению с исходными данными ($P < 0,001$).

Исследование показателей фибринолитической активности крови имели статистически значимую тенденцию к увеличению ($P < 0,05$). Этот показатель составил $31,8 \pm 2,3\%$ и $42,0 \pm 1,1\%$ до и после лечения соответственно.

Согласно литературным сведениям, такое состояние ККС крови следует расценивать как «умеренную активацию», которая направлена на поддержание процессов гемодинамики, микроциркуляции и транскапиллярного обмена [10,12]. Помимо вышеуказанных изменений, у обследованных пациентов выявлено повышение свёртывающего потенциала на фоне снижения фибринолитической активности крови. Это обстоятельство вполне объяснимо, поскольку тесная взаимосвязь кининовой системы крови со свёртывающей системой крови проявляется в том, что компоненты кининовой системы являются активными регуляторами противосвёртывания, обеспечивающими нормальное реологическое состояние крови. Активацию ККС у обследованных пациентов можно оценить как компенсаторную реакцию организма с использованием резервных возможностей кининов. Однако такая длительная активация, в конечном итоге, неизбежно приведёт к истощению запаса кининов. При этом, нарушается универсальный механизм функционирования кининовой системы крови и многосторонняя взаимосвязанность с физиологическими функциями организма, что должно быть строго регламентировано. В таком случае не исключена вероятность формирования различных жизнеугрожающих состояний [5]. В этом плане, применение контрикала – как фермента

патогенетической терапии – оказало кининстабилизирующий эффект.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что ишемические процессы в миокарде на фоне кардиосклероза неоднозначно отражаются на состоянии кининовой системы крови. Это выражается в увеличении КК, снижении кининообразующего компонента – прекалликреина и снижении ингибиторной ёмкости КК.

Поэтому состояние массивного кининогенеза, значительное снижение ингибиторной активности КК с первых дней заболевания должны настораживать практического врача, поскольку являются прогностически неблагоприятными признаками и могут быть следствием развития стойкой гипотензии, шока и других осложнений. Помимо этого, изменения компонентов ККС системы крови (быстрое и массивное их образование, а также быстрое их исчезновение) в биохимической регуляции может быть фактором-предиктором осложнений, а также позволяет использовать его как метод оценки эффективности традиционной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винникова М.Г. Изменения калликреин-кининовой системы крови и протеолиз ингибиторных систем крови при ишемии миокарда и бактериальной интоксикации в эксперименте / М.Г.Винникова, В.Р.Горст // Кроволимфообращение и иммунокомпетентные органы: сб. науч. статей. – Волгоград. – 1990. – С. 47.
2. Кининовая и ферментативная система крови у больных острым инфарктом миокарда на фоне внутрисердечной лазерной терапии / Э.И. Агдулина [и др.] // Тез. Симп. «Влияние лазерного излучения на кровь». – Киев. – 1989. – С. 52-53.
3. Суrowикина М.С. Биохимические и физиологические аспекты функционирования калликреин-кининовой системы крови / М.С.Суrowикина // Геронтол. и гериат. – 2001. – Т. 1. – С. 17.
4. Калликреин-кининовая система крови – фактор определяющий эффективность стандартизованного лечения больных цереброваскулярным атеросклерозом различного возраста / М.С.Суrowикина [и др.] // Геронтология. – 2007. – С. 22.
5. Крашутский В.В. Нарушение свёртывания крови, фибринолиза и кининогенеза, их диагностика и фармакологическая регуляция в клинике внутренних болезней: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В.Крашутский. – М. – 1991. – 46с.



6. Bryant J.W. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters / J.W.Bryant, Z.Shariat-Madar // *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*. - 2009. - № 3. - P. 234-250.
7. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure / G.Fragasso [et al.] // *European heart journal*. - 2006. - № 8. - P. 942-948.
8. The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men / Govers Riemslag J.W.P. [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2007. - № 9. - P. 1896-1903.
9. Гордеев И.Г. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации / И.Г.Гордеев [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. - 2009. - Т. 1. - № 75. - С. 31-37.
10. Пронив Л.Н. Активность ККСК у больных с хронической ИБС с различными типами гиперлипидемий: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н.Пронив. - Киев. - 1987. - 25с.
11. Cardioprotection and kallikrein-kinin system in acute myocardial ischaemia in mice / E.Messadi Laribi [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. - 2008. - № 4. - P.489-493.
12. Madeddu P. Mechanisms of disease: the tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling / P.Madeddu, C.Emanueli, S.El-Dahr // *Nature Clinical Practice Nephrology*. - 2007. - № 4. - P. 208-221.

Summary

Dynamics of changes in kallikrein-kinin and coagulation systems of blood in coronary heart disease

S.A. Muminjonov¹, Sh.F. Odinaev, F.I. Odinaev, H.T. Faizullaev², S.M. Boboaliev²

¹ Chair of internal diseases №1 Avicenna TSMU, CSRL ;

² Republican Clinical Center of Cardiology

Given the leading role of the kallikrein-kinin blood system in the genesis of myocardial ischemia its main components against the backdrop of cardiometabolic and kinin-stable therapy in 20 patients with post-infarction atherosclerosis are studied.

The results showed that ischemia and atherosclerosis accompanied by increased levels of kallikrein to 15,3 nmol/L (control – 13,25 nmol/L) due to lowering of prekallikrein and kallikrein inhibitory capacities (α 1-antitrypsin and α 2-macroglobulin), with increased blood clotting.

Application of Contrical with cardiometabolic therapy help to stabilize of the kallikrein-kinin system of blood, as well as improve the rheological properties of blood. These conditions allow the use of kallikrein-kinin, and clotting system as evaluating the effectiveness of treatment and prognosis.

Key words: coronary heart disease, the kallikrein-kinin system, myocardial post-infarction atherosclerosis

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Одинаев Шухрат Фарходович – заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ТГМУ; Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
E-mail: nnnn70@mail.ru