

ЗМІСТ



АКТУАЛЬНА ТЕМА

Стресс и система гемостаза3



МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ

Нітрати в лікуванні хворих
на хронічний коронарний синдром:
розставляємо крапки над «і»6

Пробізі® Імуно:
можливості й перспективи
комплексного впливу
на імунну відповідь
при респіраторних інфекціях
(частина перша) 10



НОВИНИ

ВООЗ:
літнім людям —
щорічна ревакцинація від ковіду,
іншим — що два роки9

Розумний чат-бот
відповідь на всі питання
щодо вакцинації від COVID-199

Європейський Союз
визначив 5 пріоритетних препаратів
від COVID-199

Наночастинки допоможуть уникнути
негативних наслідків інсульту 13

Фахівці з вивчення мозку
дізналися, що стоїть за уявою 13

Найбільший прорив у боротьбі
з хворобою Альцгеймера:
нові ліки можуть бути зареєстровані
в цьому році 13



КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Тепловий інсульт при тяжких
спортивних перевантаженнях:
клінічний випадок 14



ВІД ПЕРШОЇ ОСОБИ

Письма с заграничной больничной койки.
Письмо 51. О медработниках 16



ПЕРЕДПЛАТА

Передплата — 2021 18



УЛЮБЛЕНА СТОРИНКА

Писатели шутят...
Странички из блокнота 20

СТРЕСС И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА



МЕЛЬНИК А.А., к.б.н.,
ООО «ЛАБИКС», г. Киев, Украина

Стресс (от англ. stress — «давление, нажим, напор») считается проблемой тысячелетия и представляет собой широко распространенное явление на протяжении всей жизни человека, так как сегодняшняя деятельность людей связана со стрессом во всех ее аспектах (1, 2). Несмотря на постоянные дискуссии относительно точного значения этого термина, стресс признан центральной проблемой в человеческой жизни. Ученые различных дисциплин по-своему относятся к концепции стресса, однако в каждой из областей этот термин имеет свое значение. Например, для социолога это — социальное неравновесие, то есть нарушение социальной структуры, внутри которой живут люди. Инженеры воспринимают напряжение как некую внешнюю силу, которая вызывает деформацию материалов, подвергшихся воздействию. Физиологи имеют дело с факторами физического стресса, которые включают широкий спектр раздражающих состояний, вредных для организма. В истории исследования психологического стресса не было четкого разделения между факторами физического стресса, которые воздействуют на системы биологических тканей, и психологическими стрессорами.

ций, до конца не изучены, предполагается, что дезадаптивный ответ зависит от индивидуальной генетической предрасположенности и/или предыдущего жизненного опыта.

Вегетативная нервная система делится на симпатическую нервную систему (СНС) и парасимпатическую нервную систему (ПНС). В нормальных условиях стресс запускает активацию СНС, которая, в свою очередь, способствует выработке и высвобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников. С другой стороны, ПНС активируется тогда, когда стрессовая ситуация снижается. Происходит высвобождение ацетилхолина, играющего ключевую роль в уменьшении стрессовой реакции путем ингибирования СНС и ГГН.

Стрессовая реакция осуществляется путем активации гипоталамо-симпатико-адреномедулярной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой системы. В ответ на стресс нейроны гипоталамуса секретируют кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), стимулирующий выработку гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), в свою очередь активирующего выработку надпочечниками кортизола, который мобилизует резерв глюкозы из печени и способствует глюконеогенезу за счет катаболизма жирных кислот и белков. Во время стрессового события повышение уровня кортизола может дать энергию, необходимую для решения длительных или экстремальных проблем. Затем, когда уровень кортизола, поступившего в кровоток, достигает определенного порога, он запускает механизм отрицательной обратной связи — тормозит секрецию КРГ в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе [5–8].

Важную роль во время стресса играет гиппокамп, так как когнитивные процессы, такие как последние воспоминания, могут оказывать воздействие на формирование определенной реакции на стресс. Кроме того, гиппокамп — это область мозга, которая во время воздей-

ствия стресса подвержена повреждению и атрофии [9, 10]. Голубоватое пятно, или область *Locus coeruleus*, участвует в выработке нейромедиатора норадреналина, играющего центральную роль в процессе обмена сообщениями. В дополнение к голубому пятну, которое секретирует норадреналин в центральной нервной системе (ЦНС), надпочечники могут выделять норадреналин в кровь во время стресса [11, 12].

Ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» представляет собой сложный набор взаимодействий между тремя эндокринными железами гипоталамуса, гипофиза и надпочечников. Взаимодействие между этими тремя железами формирует ось, которая составляет большую часть нейроэндокринной системы, контролирующей реакцию организма на стресс и регулирующей многие процессы в организме, включая пищеварение, настроение, работу аутоиммунной системы, половые циклы, сохранение и потребление энергии [13]. Ось ГГН — многоступенчатый путь, по которому информация передается химическими посредниками из одной точки в другую [14].

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ СТРЕССА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

В 50-х годах XX века известный гарвардский физиолог Уолтер Б. Кэннон продемонстрировал серией экспериментов с млекопитающими (кошки), что стимуляция селезеночного нерва, боль, страх и гнев приводят к укорочению времени кровотечения. При этом время свертывания оставалось в нормальном интервале, если у животного в ходе эксперимента надпочечники были удалены или истощены из-за стресса (кошек держали в клетках рядом с собаками). У.Б. Кэннон интерпретировал эти наблюдения следующим образом: «Быструю коагуляцию с полным основанием можно рассматривать как пример эволюционной адаптивной полезной реакции организма при травме, которая может быть следствием борьбы,

причиной которой, в свою очередь, являются страх, гнев или ярость» [15]. После новаторской работы Кэннона относительно реакции человека на стресс, которая заключается в выражении «бей или беги» (англ. fight-or-flight response, т.е. «атаковать источник» (бей) или «избежать опасной ситуации» (беги)), было проведено множество экспериментальных исследований, в которых показано, что стресс, вызванный психическим расстройством, приводит к изменению гемостатических реакций, а именно — к гиперкоагуляции [16–19]. Установлена роль усиления коагуляции, нарушения фибринолиза и гиперактивации тромбоцитов в развитии атерогенеза, атеротромбоза и острого коронарного синдрома [20]. Причем на фоне риска приобретенных и наследственных протромботических состояний (например, иммобилизация, обезвоживание и тромбофилия) психический стресс может вызвать протромботическое состояние, способствующее возникновению венозного тромбоэмболизма.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ, ВЫЗВАННОЙ СТРЕССОМ

Хотя клинические и экспериментальные исследования установили связь между стрессом и тромбозом, лежащие в основе этого явления механизмы до конца не изучены. В стрессовых условиях организм реализует адаптивный ответ через активацию оси ГГН и ВНС, что приводит к секреции различных глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов (норадреналин и адреналин), которые прямо или косвенно способствуют изменению гемостаза [21]. Стресс играет ключевую роль в тромботических процессах. При этом наблюдается повышенная активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и коагуляция, а также отмечаются изменения в системе фибринолиза и повышенная воспалительная реакция.

1. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ТРОМБОЦИТЫ

1.1. Влияние острого стресса на тромбоциты

Многочисленные литературные данные показали, что при стрессе происходит стимуляция тромбопоэза и активация тромбоцитов [22–27]. Во время острого стресса наблюдается повышенная экспрессия гликопротеинов, рецепторов фибриногена и Р-селектина на поверхности тромбоцитов, что способствует их агрегации и взаимодействию с лейкоцитами для защиты организма от чрезмерного кровотечения при реакции «бей или беги». В соответствии с этими данными было отмечено, что у здоровых людей процент агрегации тромбоцитов (PLA) возвращается к базальному уровню между 20 и 45 мин после острой стрессовой ситуации, тогда как, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) этот показатель увеличен до 75 мин после стресса [28]. Это указывает на то, что в стрессовых условиях пациенты с ССЗ более склонны к длительной активации тромбоцитов по сравнению со здоровыми лицами.

Однако влияние острого стресса на реактивность тромбоцитов у здоровых пациентов приводило к противоположным результатам. Например, некоторые исследования показали повышенную активацию тромбоцитов в ответ на острый стресс [29–31], тогда как в других работах никаких значительных изменений в экспрессии GPIb и GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и способности связывать фибриноген у здоровых субъектов не отмечено [32, 33]. Можно предположить,

Таблица 1. Изменение тромбоцитов в зависимости от типа стресса и статуса испытуемых

Параметр	Влияние на тромбоз	Тип стресса	Статус субъектов	Изменения
GPIb	Повышение уровня приводит к более высокой адгезии тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
GPIIb-IIIa	Повышение уровня приводит к более высокой активации тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
Р-селектин	Повышение уровня ведет к более высокой адгезии тромбоцитов к поверхности активированных эндотелиальных клеток и высокой активации тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
Тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты	Повышение уровней считается маркером протромботического состояния	Острый	Здоровые	↑
Тромбоцитарные агрегаты	Повышение уровней способствует образованию артериального тромба	Острый	Здоровые	↑
Количество тромбоцитов	Повышение уровня приводит к более высокому тромботическому риску	Острый	Здоровые	↑

что вариация методов, используемых для измерений, а также различное время для оценки функции тромбоцитов после стресса могут частично объяснить эти противоречивые результаты.

1.2. Эффект хронического стресса на тромбоциты

Низкий социально-экономический статус и высокая нагрузка на работе сопровождаются повышенной активацией тромбоцитов по сравнению с более высоким социальным статусом или у пациентов во время отдыха [34].

Различные модели на животных определенно показали, что постоянный и интенсивный стресс увеличивает продуктивность и активацию тромбоцитов, повышая способность тромбоина и аденозинтрифосфата стимулировать агрегацию тромбоцитов и способствовать взаимодействию тромбоцитов и лейкоцитов [35]. Механизмы, при которых стрессовые условия могут влиять на активацию тромбоцитов, были связаны как с осью ГГН, так и с активацией ВНС.

Хорошо известно, что количество тромбоцитов, их активация и агрегация увеличиваются после экзогенного введения глюкокортикоидов здоровым добровольцам [36, 37]. Эта закономерность активации наблюдается у пациентов с синдромом Кушинга, состоянием, характеризующимся хроническим гиперкортицизмом [38–40]. В соответствии с этими наблюдениями высокий уровень кортизола, измеренный во время периода высокой интенсивности в работе, был связан с повышенным уровнем тромбоиницициированной агрегации тромбоцитов, что подтверждает сильную взаимосвязь между хроническим стрессом, кортизолом и функцией тромбоцитов.

Согласно уже известной серотонинергической регуляции активности оси ГГН [41], положительная корреляция между концентрацией серотонина тромбоцитов и уровнем кортизола была обнаружена у здоровых субъектов в стрессовых условиях. По этой причине изменение уровня серотонина, вызывающее стресс, может иметь решающее значение при активации тромбоцитов, что увеличивает риск коронарного тромбоза [42].

Таким образом, как стрессовые состояния, так и введение катехоламинов стимулируют тромбопоэз и увеличивают экспрессию GPIb и комплекса GPIIb-IIIa и Р-селектина за счет активации α2-адренорецепторов (α2-ADR), широко экспрессирующихся на тромбоцитах и мегакариоцитах [43]. Тем не менее более высокий уровень циркулирующих катехоламинов, выделяемых при остром стрессе, может вызвать десенсибилизацию α2-ADR, о чем свидетельствует сниженная аффинность связывания рецептора в тромбоцитах человека и животных, подверженных воздействию различных стрессоров. Это состояние может со временем привести к увеличению количества α2-ADR на тромбоцитах как компенсаторному эффекту [44, 45]. В табл. 1 приведены сводные данные о влиянии стресса на тромбоциты.

2. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА КОАГУЛЯЦИЮ И ФИБРИНОЛИЗ

Гемостаз включает набор строго регулируемых процессов, в которых циркулирующие белки свертывания крови, тромбоциты и эндотелий взаимодействуют между собой, чтобы поддерживать тонкий баланс между протромботическим и антитромботическим статусом. Традиционно гемостаз описывается как процесс, происходящий в три фазы: первичный гемостаз, вторичный гемостаз и фибринолиз. Взаимодействие тромбоцитов с активированным эндотелием приводит к формированию нестабильной пробки тромбоцитов (первичный гемостаз) с последующей активацией системы свертывания с образованием сгустка фибрина (вторичный гемостаз). Высвобождение тканевого фактора (ТФ) активированными эндотелиальными и гладкими мышечными клетками, а также нейтрофилы и моноциты вместе с циркулирующими микрочастицами являются триггером каскада коагуляции [46].

Тканевый фактор, действуя как кофактор, способствует протеолизу и активации фактора FVIIa и образованию внешнего комплекса теназы (комплекс TF/FVIIa), который индуцирует активацию факторов FIX и FX (FIXa и FXa). Затем фактор FXa, связанный с кофактором

FVa (комплекс протромбиназы), превращает протромбин (II) в тромбин (IIa) [47]. Медленно накапливающееся количество тромбина активирует адгезию тромбоцитов в месте повреждения, инициируя фазу амплификации, с последующей активацией FV (FVa) и превращением FVIII в FVIIIa, который действует как кофактор FIXa на поверхности активированных тромбоцитов. Теназный комплекс FIXa/FVIIIa катализирует превращение FX в FXa, который, в свою очередь, образует FXa/FVa-комплекс, продуцирующий достаточное количество тромбина для преобразования фибриногена в мономер фибрин. В конечном итоге происходит активация тромбином трансглутаминазы плазмы FXIIIa, которая катализирует образование ковалентной сшивки между соседними цепями фибрина с образованием эластичного полимеризованного фибринового сгустка. Этот процесс строго регулируется, чтобы предотвратить неконтролируемое образование сгустков. Некоторые антикоагулянтные факторы, такие как антитромбин III, протеины С и S, тромбомодулин, ингибитор пути тканевого фактора, подавляют активированные факторы свертывания крови или способствуют их деградации [48–50].

ФИБРИНОЛИЗ — ПОСЛЕДНЯЯ ФАЗА ГЕМОСТАЗА

Активация пламиногена (РА) сериновыми протеазами, включая РА тканевого типа (tPA), РА урокиназного типа (uPA) и калликреины, а также факторы FXIa и FXIIa, приводит к образованию пламина, который ускоряет разрушение сгустков крови, вызывая расщепление фибрина на продукты типа D-димеров [51]. Чрезмерная регуляция пламина или активности активатора пламиногена предотвращается ингибитором активатора пламиногена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2), α2-антиплазином (A2AP) и активируемым тромбином ингибитором фибринолиза (TAFI) [52]. Этот тонкий баланс может быть нарушен из-за сверхактивации коагуляции или нарушения фибринолиза, что приводит к неконтролируемому образованию сгустка с последующей окклюзией артерии или вены. Аномальный гемостатический ответ был обнаружен

у здоровых людей и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями как в остром периоде, так и при хроническом стрессовом состоянии [53, 54]. Однако механизмы острого и хронического стресса, влияющие на гемостаз, несколько различаются. При остром стрессе коагуляция и фибринолиз одновременно усиливаются, хотя прокоагулянтные факторы увеличиваются больше, чем фибринолитические, что приводит к протромботическому состоянию. При хроническом стрессе через активацию действует только прокоагулянтный путь [55].

Острый стресс

У здоровых людей при психологическом остром стрессе отмечается увеличение фильтрационной способности плазмы с последующим повышением вязкости крови, уменьшением объема плазмы, повышением гематокрита и активацией факторов свертывания крови [56, 57]. В частности, происходит увеличение факторов FVIIa, FVIIIa, FXIIa, фибриногена, антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и D-димера (табл. 2).

Кроме активации внешнего пути (увеличение протромбинового времени, ПВ), происходило изменение факторов внутреннего пути свертывания крови, о чем свидетельствует снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [58]. Интересно, что возраст и пол, по-видимому, также играют роль в реакции на стресс у здоровых людей. Была обнаружена положительная связь между возрастом и повышенным уровнем фибриногена, D-димера и фактора FVIIa [59]. Следует отметить, что активность фактора FVIIa увеличивалась только у мужчин, подвергшихся воздействию острого стресса, тогда как у женщин было обнаружено значительное повышение активности t-PA [60]. Аналогично пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, подвергшиеся острому стрессу, демонстрировали аномальную гиперактивацию и повышение D-димера с медленным восстановлением израсходованного антитромбина III и снижением активации фибринолитического пути по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [61–63].

Хронический стресс

В условиях хронического стресса повышенная прокоагулянтная активность (например, высокий фибриноген, D-димер, FVIIa, FVIIIa и vWF:Ag) связаны с нарушением фибринолитического пути, о чем свидетельствует увеличение экспрессии и активности PAI-1 и снижение t-PA. Для низкого социально-экономического статуса, стресса на работе характерны повышение уровней фибриногена, факторов FVIIa, FVIIIa, vWF, D-димера и PAI-1 [64–67]. Кроме того, стресс, связанный с работой, снижает активность t-PA без влияния на ПВ и АЧТВ. Напротив, стресс у лиц, осуществляющих уход за пациентами, в основном был связан с повышением уровней vWF:Ag, PAI-1:Ag, ТАТ, D-димера, t-PA:Ag и значительным повышением уровня D-димера, которые остаются выше, чем у здоровых людей, в течение 30 месяцев после завершения ухода за пациентами [68–72] (табл. 3).

Хронический стресс может приводить к изменению системы гемостаза через различные механизмы. Так, введение кортикостероидов или гиперкортицизм (например, синдром Кушинга) повышают уровни vWF в плазме, PAI-1, фактор FVIII и приводят к снижению маркеров фибринолитической активации [73, 74]. У здоровых людей при приеме глюкокор-

Таблица 2. Изменения факторов свертывания и фибринолиза, вызванные острым стрессом

Острый стресс		
Параметр	Анализируемый параметр	Изменения
Коагуляционные параметры	FVIIa	↑
	FVII:Ag	–
	FVIIIa	↑
	FVIII:Ag	–
	FXIIa	↑
	FXII:Ag	–
	Фибриноген	↑/–
	Фактор фон Виллебранда	↑
	Тромбин-антитромбиновый комплекс	↑
	D-димер	↑
	Протромбиновое время	↑
	АЧТВ	↓/–
Фибринолиз	t-PAa	↑
	PAI-1 (активность)	–
	PAI-1 (антиген)	↓

Таблица 3. Изменения факторов свертывания и фибринолиза, вызванные хроническим стрессом

Хронический стресс			
Параметр	Анализируемый параметр	Причина стресса	Изменения
Коагуляционные параметры	FVIIa	Низкий социально-экономический статус	↑
		Стресс на работе	↑
	FVIIIa	Стресс на работе	↑
	FVIII:Ag		↑
	FXIIa		↑
	Фибриноген	Низкий социально-экономический статус	↑
		Стресс на работе	↑
	Фактор фон Виллебранда	Лица, ухаживающие за пациентами	↑
	Тромбин-антитромбиновый комплекс	Лица, ухаживающие за пациентами	↑
	D-димер	Низкий социально-экономический статус	↑
	Протромбиновое время	Стресс на работе	–
	АЧТВ	Стресс на работе	–
Фибринолиз	t-PAa	Стресс на работе	↓
	PAI-1 (активность)	Низкий социально-экономический статус	↑
	PAI-1 (антиген)	Низкий социально-экономический статус	↑

тикоидов повышается уровень фибриногена и vWF, тогда как во время активного воспаления повышаются уровни PAI-1 с одновременным снижением vWF и фибриногена [75, 76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс представляет собой неспецифическую адаптивную реакцию на различные стимуляторы. Гиперкоагуляция, вызванная стрессом, может представлять собой адаптивную реакцию на кровотечение. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что существует корреляция между стрессом и тромботическим риском, а с биохимической точки зрения установлена связь между психологическим стрессом и путями коагуляции. Реакция на стресс сочетается с нейрогормональными изменениями, опосредованными в основном

симпатической нервной системой и осью «гипоталамус — гипофиз — надпочечники». Медиаторы стрессовой реакции (нейротрансмиттеры и гормоны) могут напрямую влиять на тромбоциты и каскад свертывания, а также косвенно на гемостаз через изменения гемодинамики. Реакция на стресс определяет протромботическое состояние, характеризующееся вегетативной и нейроэндокринной дисфункцией, активацией тромбоцитов, нарушением регуляции коагуляции, фибринолиза, эндотелиальной дисфункции и воспалением. Тем не менее эта физиологическая реакция на стресс может считаться патологическим триггером только у восприимчивых пациентов. Предложена концептуальная модель «идеального шторма», в которой только совместное возникновение различных патофизиологических и психосоциальных факторов,

которые действуют в тандеме друг с другом, может объяснить повышенный риск, вызванный стрессом. Эти данные могут помочь разработать программы скрининга и лечебной медикаментозной коррекции, чтобы внедрить стратегии, улучшающие ведение пациентов. Некоторые исследования показали, что такие действия, как релаксация, регулирование эмоций или лекарственные средства, могут помочь уменьшить протромботические реакции на стресс. Для этого необходимы более глубокие и всесторонние исследования, чтобы в полной мере изучить реальную эффективность таких стратегий для улучшения управления стрессом у пациентов с различными заболеваниями, снижая вероятность возникновения и прогрессирования патологии.

Список литературы находится в редакции ■