

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

По данным ВОЗ нарушения кровообращения мозга стоит на третьем месте по смертности после ишемии и новообразований. Принято считать, что инсульты, ишемии и атеросклеротические поражения сосудов мозга характерны только людей пожилого возраста. Однако последние десятилетия нарушения головного кровообращения диагностируют у людей, не достигших 40-летнего возраста. С наступлением 45-летнего рубежа возможность заболевания увеличивается в два раза каждое десятилетие. Цереброваскулярная болезнь может развиваться у больных, страдающих гипертонией, атеросклерозом, сахарным диабетом, патологиями сердца, повышенным уровнем холестерина, остеохондрозом шейного отдела. Дополнительные и весьма опасные факторы поражений головного мозга – курение и лишний вес. Тактика и перечень лечения цереброваскулярных заболеваний ограничены, а разработка новых методов лечения требует комплексного понимания различных механизмов повреждения сосудов головного мозга, на основе изменений показателей системы гемостаза. В этом обзоре мы обсудим особенности системы гемостаза у больных с цереброваскулярными заболеваниями, а также условия, способствующие их возникновению и характер их проявления.

Ключевые слова: *цереброваскулярные заболевания, система гемостаза, инсульт, атеросклероз.*

Введение. Патология мозговых сосудов на сегодня является одной из важнейших проблем, потому что, во-первых, большая распространенность ЦВЗ, во-вторых, высокий процент смертности от мозговых инсультов, и в-третьих глубокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста. Если возьмем людей, страдающих инсультом, то каждый год в Соединенных Штатах регистрируется около 700000 случаев инсульта. В настоящее время существует около 2 млн выживших после инсульта в США, но множество из них инвалидизированы, многие не в состоянии работать или возобновить персональные отношения. В Китае 1,5 миллиона человек умирают от инсульта каждый год, а в развитых странах инсульт является третьей ведущей причиной смерти, уступая заболеваниям сердца и злокачественным новообразованиям[4]. Сегодня существуют ограниченное количество тактик лечения инсульта и других патологий мозговых сосудов, поэтому разработка и внедрение новых терапевтических мероприятий очень важно. В США в настоящее время по разрешению FDA, применяется лечение, которое заключается в создании тканевого активатора плазминогена, чтобы заново открыть просвет закупоренных кровеносных сосудов, однако, из-за ограниченного времени это лечение подходит только для небольшого числа пациентов[5]. Полученные результаты исследований в данной области и их анализ показали, что ведущая роль в развитии ЦВЗ принадлежит не только структурным изменениям сосудистого русла, но и в значительной мере гемореологическим сдвигам и расстройствам в системе гемостаза и фибринолиза[16]. Поэтому считаю, что очевидна необходимость проведения тщательного изучения каждого из параметров системы гемостаза по отдельности и в совокупности у пациентов с патологией сосудов головного мозга, для того, чтобы уже исходя из этих данных, выработать новые и оптимизировать уже имеющиеся лечебные мероприятия.

Основная часть. Как известно, наиболее актуальной проблемой мировой и казахстанской неврологии продолжает оставаться сосудистая патология головного мозга, особенно инсульты. Инсульт может быть подразделен на 2 категории, ишемический и геморрагический. Ишемические инсульты являются более распространенными, чем геморрагические, составляя примерно 87% всех случаев, и большинство испытаний лекарственных препаратов в мире были направлены именно на лечение ишемического инсульта[9]. По данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, ежегодно во всем мире их случается около 19 миллионов. Инсульт является социально-значимым заболеванием. Несмотря на предпринимаемые меры, во всем мире продолжается рост заболеваемости инсультом. Согласно последним данным, в 2010 году во всем мире насчитывалось 16,9 млн новых случаев инсульта, 33 млн человек, перенесших инсульт, и 5,9 млн летальных исходов, связанных с этим заболеванием. По прогнозам специалистов, если тенденция роста инсульта сохранится, то к 2030 году в мире ежегодно будет насчитываться 12 млн летальных исходов, связанных с инсультом, а также 70 млн людей, перенесших это заболевание[21]. Анализ 119 научных работ, опубликованных за два последних десятилетия (1990-2010 гг.), выяснили, что тяжесть инсультов значительно варьируется в зависимости от уровня развития государств. В странах со средним и низким доходом, наблюдается тенденция роста количества инсультов, если геморрагических на 22%, то число ишемических инсультов изменилось незначительно – на 6%. В тоже время смертность от сосудистых заболеваний головного мозга снижается – на 23% и 14% для геморрагических и ишемических инсультов соответственно. Увеличение числа геморрагических инсультов специалисты связывают с распространением диабета и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Но, несмотря на сокращение количества новых случаев геморрагических и ишемических инсультов, тяжесть заболевания продолжает расти. Известно, что инсульт в основном поражает людей пожилого возраста, но в последнее время увеличился процент людей среднего возраста, перенесших инсульт. Также на сегодняшний день наблюдается существенное "омоложение" артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Манифестация заболеваний атеросклеротического генеза стала часто встречаться даже в 30-40-летнем возрасте [6]. Учитывая то, что на данный момент доля населения пожилого возраста в Казахстане уже приближается к 17%, а по прогнозам, к 2050 г. количество лиц, перешагнувших 60-летний рубеж, достигнет 20%, проблема сосудистой патологии головного мозга пожилых приобретает первостепенное значение и имеет непосредственное отношение к нашему государству. За редким исключением этиопатогенез ЦВЗ чрезвычайно сложен и включает комплексное взаимодействие многочисленных патогенных и лечебных факторов, таких как климат, диета, физическая активность, черепно-мозговые травмы, вредные привычки, психологические, генетические особенности. Не меньшее патогенетическое значение имеет характерное для значительных категорий населения состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с нарушениями питания и

беспорядочным образом жизни, а также неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему развитию изменений, приводящих к развитию болезни [2]. В последние годы внимание исследователей привлекает связь между возникновением тромбоза в интрацеребральных артериях и нарушением обмена метионина и его метаболита гомоцистеина. По мнению большинства исследователей, занимающихся изучением патологических эффектов гомоцистеина, ведущими являются эндотелиотоксичность и тромбогенность [3, 6, 12]. По данным D. J. Meiklejohn (2001) значительное повышение уровня гомоцистеина происходит в раннем восстановительном периоде атеротромботического инсульта, что необходимо учитывать при проведении вторичной профилактики инсульта. По результатам морфо-функциональной методики определения внутрисосудистой активации тромбоцитов было установлено, что со стороны тромбоцитарного компонента гемостаза у больных с гипергомоцистеинемией имеется усиление внутрисосудистой активации кровяных пластинок, как по сумме активных форм, так и по числу тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты [2]. Все большее внимание уделяется изучению генетических факторов в развитии инсульта. Атеросклероз сам по себе является лишь фактором, предрасполагающим к развитию цереброваскулярной патологии. Выбор же пути, по которому будет развиваться патологический процесс в головном мозге, вероятно, определяется другими причинами. В большинстве случаев сосудистое поражение головного мозга является мультифакторным [6]. А в патогенезе ишемического ЦВЗ центральным звеном являются усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция [14,15]. Ишемия запускает каскад патологических биохимических процессов, ведущих к лактатному ацидозу, входу в клетки кальция и натрия и выходу из них калия, что приводит к гибели клеток. В основе патогенеза ишемического инсульта лежит постоянная недостаточность кровотока в определенном участке мозга, что препятствует поступлению в ткань кислорода и глюкозы. У большинства больных ишемическим инсультом имеет место атеросклероз мозговых артерий, поэтому в основе механизма ишемии лежат тромботическая окклюзия сосудов, эмболия оторвавшимися атеросклеротическими бляшками или гемодинамические нарушения, вызывающие фокальную гипоперфузию в участках с неадекватной циркуляцией, то есть активации гемостаза, от которой напрямую зависит клиническая картина и тяжесть течения ишемического ЦВЗ [21]. Инициации свертывания крови происходит под действием тромбоцитов, также они обладают возможностью синтеза ряда основных факторов плазменного звена гемостаза [11]. Так как доказано, что доминирующее место в патогенезе ЦВЗ принадлежит нарушениям тромбоцитарного звена гемостаза, актуальность ее первоочередного исследования в понимании патогенеза сосудистых катастроф возрастает. Результаты исследования адгезивности тромбоцитов показали, что у больных с ПНМК и ИМ индекс адгезии кровяных пластинок выше, чем у лиц контрольной группы [18]. В этой же работе доказана зависимость величины индекса адгезии от возраста обследованных - нарастание ее с возрастом, причем это явление наблюдается и в контрольной группе. Поэтому можно утверждать, что изменения количества тромбоцитов, а также их адгезивных свойств с возрастом являются одним из, возможно, главных причин резкого увеличения количества пациентов с патологией мозговых сосудов после 45-летнего возраста. А при повторных ишемических инсультах, ведущая роль коагулологических нарушений в патогенезе отводится повышению концентрации D-димера фибрина [2,7,19]. Маркерами повышения интенсивности внутрисосудистого свертывания крови при сосудистой патологии установлены продукты деградации фибриногена-фибрина, растворимые комплексы фибрин-мономера, D-димеры фибрина [3,8,10]. При этом резкое повышение уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) наблюдается в остром периоде ишемического инсульта. Высокие показатели РФМК в настоящее время рассматривают в качестве маркера интенсификации процесса внутрисосудистого тромбообразования [10,11]. Ключевая роль тромбоцитов в системе гемостаза определяется не только свойством инициации свертывания крови, но и их возможностью синтеза ряда основных факторов плазменного звена гемостаза [5]. При этом все виды функциональной активности тромбоцитов тесно взаимосвязаны, их способность к агрегации в значительной степени зависит от состояния рецепторов, которое, в свою очередь, определяется состоянием внутриклеточной метаболической системы [8, 10]. В настоящее время известно, что функциональная активность тромбоцитов зависит от pH среды, интенсивности транспорта ионов Ca^{2+} , K^{+} и Na^{+} [5, 11]. В то же время, состояние основных метаболических процессов в тромбоцитах до сих пор не изучено. Важное место в развитии внутрисосудистого тромбообразования при ишемических инсультах занимает окислительный стресс, причем доказана взаимосвязь этих процессов с тяжестью клинического течения и исходом заболевания [14]. У больных с ишемическим инсультом также отмечено статистически значимое снижение содержания АТ III, являющегося основным компонентом противосвертывающей системы. В результате чего снижается антикоагулянтная активность сосудистой стенки у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта. В острый период наблюдается увеличение количества поврежденных форм эритроцитов у больных ишемическим инсультом, затем к концу острого периода мозгового инсульта (21-е сутки) происходит нарастание числа поврежденных форм эритроцитов [22]. На основании результатов исследования, следующей группой ученых в качестве этиологического фактора было установлено, что недостаточность протеинов С и S рассматриваются одной из причин развития инсульта, в особенности у лиц молодого возраста [1]. Значимыми в прогностическом отношении показателями агрегатного состояния крови у больных сосудистой мозговой патологией являются: гемодинамические показатели: КСР, КДР, ФВ, показатели коагуляционного (АЧТВ, РФМК, АТ-III), тромбоцитарного звена гемостаза, системы фибринолиза (фибриноген, ХПа- зависимый фибринолиз), показатели микроциркуляции [22]. Поэтому необходимо, всестороннее изучение указанных выше и других показателей системы гемостаза у больных ЦВЗ.

Заключение. На современном этапе определена гетерогенность возникновения нарушения кровообращения головного мозга. Одним из центральных звеньев патогенеза ишемического инсульта независимо от причин и механизмов его развития является усиление коагуляционного потенциала с изменением реологических свойств крови. А гемореологическая и гемостатическая составляющие наблюдаются в той или иной мере при всех патогенетических изменениях в сосудах головного мозга [18]. Существенную роль в нарушении кровообращения мозга играют предшествующие заболевания, такие как сахарный диабет, пороки сердца, заболевания эндокринной системы, гематологические болезни. В связи с этим, актуальность приобретает углубленное изучение показателей системы гемостаза не только у пациентов с сосудистой патологией мозга, но и с вышеуказанными заболеваниями с

целью проследить некую взаимосвязь. В последние годы на практике очень широко используются методы визуализации для дифференциальной диагностики сосудистого поражения, но хочу отметить, что определение показателей системы гемостаза не утратило своей актуальности. Гемостазиологические тесты дают возможность оценить роль коагулопатических синдромов в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Показатели системы гемостаза позволяют проследить некоторую закономерность при различных видах поражения сосудов головного мозга, выявить особенности для каждого из них, также учет этих показателей необходим для успешного проведения восстановительных и профилактических мероприятий. Основываясь именно на отклонениях показателей системы гемостаза организма человека, есть хорошая возможность, их своевременной коррекцией предотвратить или облегчить течение цереброваскулярных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Anzola G.P., Magoni V., Ascari E., Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke: the role of protein C and protein S // *Stroke*. —1993. — № 24. — P. 1496-1500.
- 2 Derdeyn CP. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease // *Neuroimaging Clin N Am*. - 2007. - №17. - P. 303-311.
- 3 Di Napoli, M., 2009. Is Plasma Fibrinogen Useful in Evaluating Ischemic Stroke Patients?: Why, How, and When // *Stroke*. - 2009. - Vol. 40. - P. 1549-1552.
- 4 Dong-Wha K., Yung-Hee Y.S., Sail C., 2009. Inflammatory and Hemostatic Biomarkers Associated With Early Recurrent Ischemic Lesions in Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. - 2009. - Vol. 40. - P. 1653-1658.
- 5 Fisher, M., Bogousslavsky, J., 1998. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke // *JAMA*. - 1998. - 279. - P. 1298-1303.
- 6 Kristian P. Doyle, Roger P. Simon and Mary P. Stenzel-Poore, 2008. Mechanisms of ischemic brain damage // *Department of Molecular Microbiology and Immunology, Oregon Health & Science University*. - №2. - P. 45-52.
- 7 Meseguer E, Lavallee PC, Mazighi M, et al. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2010;68:9-17. 11. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis // *Circulation*. - 2007. - 115. - P. 2969-2975.
- 8 Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P., 2008. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 2280-2287.
- 9 Rallidis L. S., Vikelis M., Panagiotakos D. B. 2008. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients // *Acta Neurol. Scand.*- 2008. - Vol. 117. - № 6. - P. 415-420.
- 10 Rosamond, W., Flegal, K., et al., 2007. Heart disease and stroke statistics 2007 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. - 2007. - 115. - P. 169-171.
- 11 Zoppo del G. J., Levy D. E., Wasiewski W. W., 2009. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke // *Stroke*. - 2009. - Vol. 40. - P. 1687.
- 12 Баркаган, З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова Е.Ф., 2002. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // *Патол. кровообр. и кардиохирургия*. - 2002. — № 1. - С. 65-71.
- 13 Баркаган, З. С., Костюченко Г. И., 2006. Метаболически воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // *Бюллетень СО РАМН*. - 2006. - №2(120). - С. 132-138.
- 14 Ваизова, О. Е. Фармакологическая и экстракорпоральная коррекция дисфункции сосудистого эндотелия при церебральном атеросклерозе. - 2006. - С. 12-14.
- 15 Ионова В.Г., Суслина З.А., 2002. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // *Неврологический журнал*. - 2002. - № 3. - С. 4-9.
- 16 Ионова, В.Г. Состояние реологических свойств крови в динамике развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных атеросклерозом // *Инженерно-физический журнал*. - 2003. - Том 76. - № 3. - С. 169-175.
- 17 Суслина З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. - М.: 2005. - С. 12-20.
- 18 Шамалова Н.А. Ведение больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в условиях специализированного отделения. - М.: 2011. - 249 с.
- 19 Шибанова Н.Н. Особенности системы гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. - Самара: 2011. - 439 с.
- 20 Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И., Ахундова Л.Э., Федорова К.О. Роль гемореологических нарушений в механизме развития острых ишемических инсультов. - Новосибирск: 2012. - 98 с.

Б.А. РАМАЗАНОВА, Д.Ж. БАТЫРБАЕВА, А.И. НУФТИЕВА, А.А. АБИЛХАС
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ АУРУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ГЕМОСТАЗ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: ДДСҰ деректері бойынша, бас миының қан айналымының бұзылысы, ишемия және ісіктерден кейін, адам өлімінің үшінші себебі болып табылады. Бастапқыда ол тек қарт адамдарда ғана кездеседі деген деректер бар. Алайда, ми қан айналымы бұзылуына соңғы онжылдықта 40 жасқа жетпеген адамдарда көптеп шалдығып келеді. Цереброваскулярлық ауруларды емдеу тактикасы және тізімі қазіргі таңда шектеулі болып табылады, сондықтан жаңа емдеу тәсілдерін табу үшін гемостаздағы өзгерістерді, ми тамырларының зақымдануың түрлі тетіктерін жан-жақты түсінуді талап етеді.

Түйінді сөздер: цереброваскулярлық ауру, гемостаз жүйесі, инсульт, атеросклероз.

B.A. RAMAZANOVA, D.ZH. BATYRBAEVA, A.I. NUFTIEVA, A.A. ABILKHAS
FEATURES OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

Resume: According to data of WHO, brain circulatory disorders are positioned on the third place in mortality rate after ischemia and tumors. It is generally accepted that strokes, ischemia and atherosclerotic lesions of the brain vessels are characteristic only for elderly people. However, over the last decade cerebral circulatory disorders are diagnosed in people under the age of 40 years. With the advent of 45-year milestone the possibility of acquiring the disease is doubled every decade. Cerebrovascular disease may develop in patients suffering from hypertension, atherosclerosis, diabetes, heart disease, high cholesterol levels, osteochondrosis of the cervical spine. Additional and very dangerous factors of brain lesions are smoking and overweight. Tactics and the treatment list of cerebrovascular diseases is limited, and the development of new methods of treatment requires a comprehensive understanding of the various mechanisms of vascular damage of the brain, based on changes of hemostasis.

Keywords: cerebrovascular disease, hemostasis system, stroke, atherosclerosis.