

Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии

М.М. Танащян

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Создание и оформление ангионеврологии в виде нового научного направления способствовало подведению концептуальной базы под разрозненные факты теоретической и клинической медицины в области сосудистой патологии мозга и, в первую очередь, возникновению и развитию концепции гетерогенности нарушений мозгового кровообращения (НМК) [4]. В патогенезе ишемических НМК важное значение имеет поражение различных звеньев сосудистой системы как на макро-, так и на микроциркуляторном уровнях [2].

В связи с автономностью кровоснабжения мозга, наличием ауторегуляции в определенном диапазоне артериального давления и ее срывом вне его, высокой чувствительностью ткани мозга к недостатку кислорода и глюкозы [3] проблема сосудистой окклюзии, тромбозов и эмболий в ангионеврологии приобретает исключительную остроту [12, 13, 15]. Начало третьего тысячелетия, несмотря на значительный прогресс в изучении процессов патофизиологии и патогенеза тромбозов и эмболий, внедрение в клиническую практику новейших методов диагностики и широкого спектра антитромботических мероприятий, продолжает характеризоваться увеличением роста различного рода тяжелых тромботических проявлений, в том числе цереброваскулярных [10].

Одним из важнейших компонентов, принимающих участие в нарушении кровообращения, является сама кровь, ее морфологические и функциональные характеристики. Еще выдающийся патологоанатом XIX века Р. Вирхов обосновал этиопатогенетическую триаду тромбозов: повреждение сосуда, изменение состава крови, замедление кровотока [9]. За прошедшие после открытий Вирхова десятилетия был достигнут значительный прогресс в установлении роли изменений крови и сосудистой стенки в развитии тромботических заболеваний головного мозга [5, 7, 8, 11].

Биологическая система, обеспечивающая жидкое состояние циркулирующей крови и целостность стенок кровеносных сосудов, а также предупреждение и остановку кровотечений, обозначается как *система гемостаза*, от функционирования которой зависит эффективность кровоснабжения органов и тканей. Гемостаз состоит из двух взаимозависимых ступеней и, соответственно, различается как

первичный и вторичный. Первичный гемостаз инициируется тромбоцитами по мере формирования ими тромбоцитарной пробки, а вторичный включает активацию плазменных факторов коагуляции и фибринолитической системы и состоит из консолидации агрегатов клеток крови фибрином или восстановления кровотока с помощью механизмов фибринолиза [14].

Вместе с тем, поскольку кровь представляет собой подвижную многокомпонентную и сложно организованную сплошную среду, существенная роль в адекватности системы гемостаза принадлежит ее *реологическим свойствам*. Реология — область механики, изучающая закономерности деформаций и течения жидкостей. Клиническая гемореология изучает, с одной стороны, факторы, влияющие на текучесть крови, а с другой — характеристики гемореологических сдвигов при различных патологических состояниях и пути их коррекции [6].

В здоровом организме существует гемостатический гомеостаз, в поддержании которого значительная роль отводится эндотелию сосудов. Эндотелий сосудов функционирует в качестве аутокринного или паракринного органа, функциональное состояние которого во многом зависит от реологических условий. Под действием сдвиговых напряжений наступает дисбаланс между клеточным и сосудистыми компонентами гемостаза и наблюдается повышение тромбогенного потенциала крови, активация свертывающей системы в сочетании со снижением деятельности фибринолитической системы и антитромбогенной активности сосудистой стенки. Патогенез тромбозов многокомпонентный, в его основе лежат все те же составляющие триады Вирхова — повреждение стенки сосуда, изменение гемореологических свойств и нарушение кровообращения.

В Институте неврологии РАМН рассмотрение с помощью методов математического моделирования основных параметров гемореологии и гемостаза, а также состояния атромбогенной активности сосудистой стенки, позволило получить правильные геометрические фигуры у здоровых лиц (рис. 1). На осях квадрата представлено суммарное и схематичное отображение ведущих характеристик гемореологии (вязкость крови, гематокрит, фибриноген, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, а также деформируемость последних) и гемостаза — свертывающей (фибриноген, растворимые комплексы фибрин-мономера, D-димер,

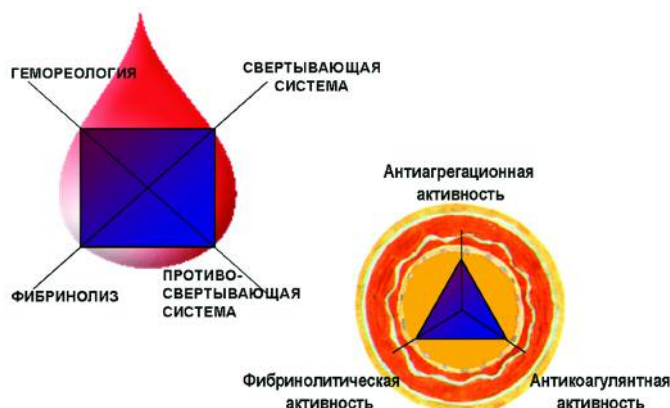


рис. 1: Схематическое отображение параметров гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности в норме (по результатам "манжеточной" пробы)

тромбин-антитромбиновый и плазмин-антиплазминовый комплексы), противосвертывающей (антитромбин III, протеины С и S) и фибринолитической (фибринолитическая активность крови, время лизиса эуглобулинового сгустка, плазминоген, плазмин, активаторы и антиактиваторы плазминогена) систем. На осях равностороннего треугольника обобщены результаты определяемого при проведении функциональной манжеточной пробы состояния антиагрегационного (по изменению показателей агрегации тромбоцитов), антикоагулянтного (по разнице в антикоагулянтном спектре) и фибринолитического (по сдвигам в показателях фибринолитической активности крови) звеньев атромбогенной активности сосудистой эндотелия.

Гетерогенность ишемических НМК обеспечивается отчасти благодаря чрезвычайному разнообразию и полиморфизму тромбоокклюзирующих процессов в сосудах головного мозга [2]. При этом необходимо отметить, что гемореологическая-гемостазиологическая составляющая в той или иной мере присутствует при всех патогенетических подтипах ишемических НМК, являясь исключительно важной компонентой механизмов развития инсульта [7]. Нами было установлено, что ведущий механизм реализации ишемического инсульта взаимосвязан с гемостатическим профилем, причем полученные с помощью тех же приемов математического моделирования фигуры резко отличались от характеристик здоровых лиц (рис. 2). *Атеротромботический* инсульт развивается в условиях ухудшения основных гемореологических параметров и резкого усиления гемостатической активации в сочетании с уменьшением атромбогенного потенциала сосудистой стенки. При *кардиоэмболических* инсультах гиперкоагуляция развивается на фоне умеренных сдвигов гемореологических показателей в сочетании со значительным снижением атромбогенных свойств сосудистой стенки. Отличительной чертой гемодинамического инсульта является незначительное изменение противосвертывающей системы крови, а также выраженные изменения всех звеньев атромбогенной активности сосудистой стенки. При *лакунарных* инсультах на фоне незначительных колебаний гемореологических параметров и маркеров гемостатической активации наблюдается снижение лишь антиагрегационной способности эндотелия (рис. 2).

В определенных ситуациях гемореологические сдвиги могут быть сами по себе основной причиной нарушений гемоциркуляции, приводящей к ишемии мозга. Появляется все больше подтверждений вероятности возникновения так называемой реологической окклюзии сосудов патологическими тромбо- и эритроцитарными агрегатами, отдельными ригидными форменными элементами крови, фибриновыми сгустками. Пока остаются не вполне ясными причины развития выраженных нарушений реологических характеристик крови при отсутствии церебральных ангиопатий. Но есть основания предполагать, что эти самостоятельные изменения гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки могут приводить к развитию обратимой (чаще) или необратимой окклюзии микроциркуляторного русла с формированием очаговой ишемии. Данный механизм развития ишемического НМК получил название *гемореологической микроокклюзии*.

В основе указанного самостоятельного патогенетического подтипа ишемического инсульта, обозначаемого как инсульт по типу гемореологической микроокклюзии и встречающегося с частотой 7% в общей структуре уточненных инсультов, ведущее значение имеют именно нарушения реологических свойств крови и изменения тромбоцитарно-эндотелиального звена гемостаза. Основными критериями его диагностики являются:

1. Минимальная выраженность сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и васкулопатии).
2. Наличие выраженных гемореологических нарушений и изменений гемостаза и фибринолиза.
3. Выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер очага) и значительными изменениями систем крови.

Отличительными особенностями инсульта по типу гемореологической микроокклюзии являются относительная доброкачественность клинического течения с быстрым регрессом неврологической симптоматики («малый» инсульт) и отсутствие обще мозговых симптомов. Гемореологическая и гемостатическая характеристики пациентов с этим подтипом инсульта складываются из максимальных изменений реологических свойств крови, выраженных изменений свертывающих, противосвертывающих и умеренных изменений фибринолитических свойств. При этом наблюдается резкое нарастание фибринолитического потенциала атромбогенной активности сосудистой стенки, в отличие от всех других вышеперечисленных подтипов инсульта (рис. 2).

Тромботические процессы могут поражать не только артериальную систему мозга, но и венозную. Венозные тромбозы наблюдаются при инсульте почти в 75% случаев. Тромбоз глубоких и поверхностных вен мозга, а также синусов твердой мозговой оболочки считается сравнительно редким и серьезным заболеванием со времени его первого описания Ribes в 1825 г. Мозговая венозная недостаточность может стать одним из проявлений сосудистой артериальной патологии мозга, когда при спазме артерий соответствующие капилляры переполняются венозной кровью и некоторые



рис. 2: Гемореология, гемостаз и атромбогенная активность сосудистой стенки при различных подтипах ишемического инсульта

клинические симптомы могут быть обусловлены этим ста-
зом. Трудности распознавания венозного церебрального
тромбоза обусловлены многоплановостью его клинической
картины, которая, в свою очередь, может объясняться край-
ней вариабельностью строения венозной системы мозга — от
сетевидного типа с обилием анастомозов до магистрального
типа с выраженной редукцией венозной сети.

Анализ картины гемореологических портретов ишемиче-
ских инсультов еще раз подчеркивает однонаправленность
их изменений по сравнению с нормой (рис. 2), но выра-
женные различия между собой с точки зрения значений
отдельных анализируемых параметров. Необходимо отме-
тить, что нередко гемореологические и гемостатические
изменения, сопутствующие течению любого из вышепере-
численных подтипов инсульта, могут спровоцировать
и/или усугубить процесс тромбо- и/или эмболюобразова-
ния в сосудах мозга. Усиление тромбогенного потенциала
крови может достаточно долго существовать латентно,
будучи относительно компенсируемым атромбогенным
потенциалом сосудистой стенки. Реализация тромбоза,
тромбоэмболии или реологической окклюзии требует
какого-то внешнего, разбалансирующего воздействия на
систему «кровь—сосудистая стенка».

Особо «хрупкими» гемореологические, гемостазиологиче-
ские и эндотелиальные взаимодействия становятся после
однократно перенесенного ишемического НМК. В остром
периоде первичного инсульта процессы гемостатической
активации характеризуются как нарушением тромбоцитар-
ного звена гемостаза, так и выраженным дисбалансом в
антикоагулянтных и фибринолитических показателях, в то
время как при повторном инсульте изменения клеточного
гемостаза минимальны. Гиперкоагуляционный фон как
при повторных, так и первичных инсультах может, с одной
стороны, быть следствием наличия в инфарктном мозге
очагов продукции прокоагулянтных веществ (тканевой
тромбопластин), а с другой — явиться предпосылкой даль-
нейшего прогрессирования цереброваскулярного заболе-
вания. При этом негативный эффект гиперкоагуляции
способен привести к ухудшению мозгового кровотока
непосредственно внутри и около очага некроза и повлечь
за собой дальнейшее повреждение ткани мозга. Меньшая
заинтересованность клеточного звена гемостаза при по-
вторных инсультах отчасти может быть результатом измене-
ния чувствительности клеток крови вследствие перенесен-
ных НМК. Можно также предположить, что подобная их
ареактивность является следствием ятрогенного влияния,
направленного в основном на тромбоцитарно-сосудистый

гемостаз, который к тому же реагирует в большинстве случаев лучше, чем компоненты плазменного гемостаза.

Состояние гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности эндотелия сосудов на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только влияет на обеспечение адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и кардинальным образом включается в формирование и прогрессирование ишемических НМК. Полученные на сегодняшний день данные, в том числе и наши собственные, подтверждают концепцию существования комплекса универсальных патогенетических механизмов дисрегуляции систем гемостаза, гемореологии и атромбогенной активности сосудистой стенки, лежащей в основе тромбо- и атерогенеза. Сущность ее состоит в:

- повышении свертывающих свойств крови;
- депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови;
- уменьшении атромбогенного резерва сосудистой стенки;
- существенном ухудшении гемореологических параметров;
- нарушении реактивности клеток крови и сосудистой стенки.

Гетерогенным по механизму реализации, а также различным по срокам развития, течения и исхода первичным и повторным ишемическим инсультам свойственны как общие структурно-функциональные нарушения со стороны систем гемореологии и гемостаза, так и некоторые отличительные их черты. Процессы гемостатической активации, сопровождающие течение ишемических инсультов, сопряжены с тяжестью клинического течения и зависят от стадии ишемического цереброваскулярного заболевания. Возникшие в мозговой ткани очаги ишемии, в свою очередь, оказывают дополнительное воздействие на основные гемореологические детерминанты, усиливая гемостатическую активацию в региональной и общей системах циркуляции. Это, в частности, может приводить к углублению процесса истощения атромбогенного потенциала сосудистой стенки, способствуя тем самым прогрессированию ишемии мозга.

Таким образом, к числу центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, относятся усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция, вплоть до развития тромбоза, приводящего к нарушению мозгового кровообращения.

Можно предположить следующие этапы этого процесса: 1) поломка нормальных взаимоотношений внутри системы; 2) развитие адаптивных (компенсаторных) реакций; 3) истощение компенсаторных возможностей; 4) становление новых взаимосвязей между компонентами гемореологии и гемостаза, моделирующих нормальные, но на качественно другом уровне. Этот новый уровень характеризуется меньшими потенциальными возможностями, меньшим защитным резервом при воздействии повреждающих стимулов.

Последовательность и взаимозависимость структурно-функциональных изменений, развитие, с одной стороны, адапционно-компенсаторных, с другой — деструктивных реакций, наличие или отсутствие между ними определенного баланса — все это характеризует состояние гемореологии и гемостаза, обеспечивающих реализацию тромбозов и эмболий в брахиоцефальных артериях головы и клиническую манифестацию ишемических НМК.

Существование универсальных изменений в системе гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки свидетельствует о принципиальной возможности их фармакологической коррекции, причем от своевременной оценки и мониторинга этих систем зависит адекватность проводимой терапии.

В условиях нарастающего тромбоза и тромбоземболии сосудов мозга неотложное использование гемангиокорректоров антитромботических препаратов с лечебной и профилактической целью способствует рециркуляции и реперфузии, ограничению очага ишемии мозга и уменьшению неврологического дефицита. Очевидно, что при различных по своей природе подтипах ишемического инсульта подходы к достижению максимально эффективной рециркуляции будут также различными. Выбор оптимального метода, пригодного для конкретной клинической ситуации, может определяться не только особенностями процесса, но и тем временным периодом в его развитии, когда он стал доступным для активного терапевтического вмешательства. Поэтому последовательность выбора и значимость тех или иных лекарственных средств, с точки зрения предполагаемой эффективности, различны. В то же время некоторые позиции терапевтических схем могут быть общими, что объясняется существованием универсальных патологических процессов при всех ишемических НМК (см. таблицу 1). Умелое, адресное и своевременное использование широкого спектра лекарств с тромболитическим, антикоагулянтным, антиагрегантным, вазоактивным, гипотензивным и другими механизмами действия может послужить ключом к решению большинства проблем, связанных с тромбозами и эмболиями в неврологии.

таблица 1: Принципы антитромботической гемангиокоррекции при ишемическом инсульте

	Подтипы ишемического инсульта				
	Атеротромботический	Кардиоэмболический	Гемодинамический	Лакунарный	Гемореологическая микроокклюзия
Тромболитики	++ (в пределах терапевтического «окна»)	+	-	-	-
Антиагреганты: - тромбоцитарные - эритроцитарные	+ +	+ +	+ +	+ +	++ ++
Антикоагулянты	+	++	+	+	+
Гемодилюция	++	+	+	+	++

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Актуальные проблемы кардионеврологии. Клин. мед. 1991; 3: 3–6.
2. Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
3. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
4. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики (под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной). М.: Интермедика, 2002.
5. Ионова В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2002; 3: 4–9.
6. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982.
7. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
8. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы. Неврол. журн. 2001; 6: 17–21.
9. Ферсттрапе М., Фермилен Ж. Тромбозы. М.: Медицина, 1986.
10. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. Cerebrovasc. Dis. 2004; 17 (Suppl. 2): 1–14.
11. Ernst E. Haemorheology, cardiovascular risk factors and disease. J. Intern. Angiology. 1996; 15 (Suppl. 1): 36–42.
12. Fisher C.M. The history of cerebral embolism and hemorrhagic infarction. In: Furlan A.J. (ed.) The heart and stroke. Berlin: Springer, 1987: 3–16.
13. Futrell N. Pathophysiology of acute ischemic stroke: New concepts in cerebral embolism. Cerebrovasc. Dis. 1988; 8 (Suppl.1): 2–5.
14. Handin R.I., Loscalzo J. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: Braunwald E. (ed.) Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, 1992: 1767–1789.
15. Rapp J.H., Pan X.M., Sharp F.R. et al. Atheroemboli to the brain: Size. threshold for causing acute neuronal cell death. J. Vasc. Surg. 2000; 32: 68–76.