

©ШИМОХИНА Н.Ю.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И
ОСОБЕННОСТЯХ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С
ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
(ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ) В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Н.Ю. Шимохина

Красноярский государственный медицинский университет им. проф.

В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н. проф. И.П. Артюхов;
кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом
последипломного образования, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова.

***Резюме.** В работе представлены современные сведения о патогенезе осложненного течения гипертонической болезни и ишемической болезни сердца (ишемический инсульт). Проанализированы особенности системы гемостаза у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, а также у пациентов с ишемическим инсультом.*

***Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, гемостаз.*

Шимохина Наталья Юрьевна – аспирант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования; тел. 8(391)2469404.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – состояние, при котором систолическое артериальное давление составляет 140 мм рт. ст. или выше и/или диастолическое артериальное давление – 90 мм рт. ст. или выше у лиц, которые не получают антигипертензивную терапию (по международным критериям ВОЗ-МОАГ 1999 г.).

Заболеваемость артериальной гипертонией (АГ) у мужчин составляет 40%, у женщин – 41%; осведомленность больных о наличии болезни среди мужчин составляет 35%, среди женщин – 60%. Лекарственную терапию получают менее 25% больных АГ мужчин и менее 50% - женщин [18].

Под ишемической болезнью сердца (ИБС) понимается такое состояние, при котором нарушается кровообращение мышцы сердца, вследствие чего возникает несоответствие между повышенными потребностями миокарда в кислороде, переносимого кровью, с одной стороны, и пониженным уровнем коронарного кровотока, недостаточным количеством поступающего с кровью, с другой [5].

Распространенность ИБС высока и достигает 10% среди взрослого населения, а среди пожилых — 20% и более. Согласно данным Европейского кардиологического общества, наивысшая смертность от ИБС среди всех европейских стран наблюдается именно в России (до 2500 на 100 000 мужчин в возрасте старше 65 лет) [4].

Многочисленные исследования показывают наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления и риском сердечно-сосудистого осложнений [37, 46]. Мета-анализ MacMahon et al., основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400 000 больных, подтвердил, что вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического, так и диастолического АД [37].

Цереброваскулярным осложнениям гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, а именно ишемическому инсульту, принадлежит своеобразное первенство по распространенности и тяжести последствий среди всех сосудистых катастроф [21].

В России ежегодно инсульт развивается у 3-5 человек на 1000 населения, в среднем – у 400 000 человек. Летальность в остром периоде инсульта достигает 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта [14].

По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, артериальная гипертония диагностируется у 78,2% всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. При этом соотношение геморрагического и ишемического инсульта составляет 1:4-1:5 [7, 15, 18].

По данным Харакоз О.С. (2002), среди больных с первичным инсультом ИБС со стенокардией напряжения встречалась у 64,9% пациентов (59% мужчин и 69% женщин), инфаркт миокарда в анамнезе имели 13,9% больных (19,3% мужчин и 9,5% женщин), фибрилляция предсердий регистрировалась у 19,7% пациентов (16,3% мужчин и 22,3% женщин) [16].

Взаимосвязь между АГ и ИБС вполне объяснима. Оба заболевания имеют одинаковые факторы риска (курение, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, пол, возраст, семейный анамнез). Считается общепризнанной роль эндотелиальной дисфункции в развитии как АГ, так и ИБС. На уровне коронарных артерий эндотелиальная дисфункция стимулирует атерогенез, приводящий к формированию, а в конечном итоге, к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Не менее значимо, что гипертрофия миокарда левого желудочка, независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, может сочетаться с ишемией миокарда даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий [1, 2, 8, 11, 19].

При артериальной гипертонии и заболеваниях сердца процент развития различных подтипов ишемического инсульта составляет: атеротромботический инсульт – 30%; кардиоцеребральная эмболия – 27%; лакунарный инсульт – 20%; гемодинамический инсульт – 13%; гемореологическая микроокклюзия – 10% [13].

При атеросклерозе экстракраниальных и интракраниальных артерий развитие ишемического инсульта связано с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет сосуда [15, 18]. Повреждение эндотелия в местах локального гемодинамического напряжения артерии способствует возникновению в этом месте атеросклеротической бляшки, атероматозный процесс сопровождается активацией, адгезией и агрегацией тромбоцитов.

Механизмом атеротромбоза является увеличение атеротромботической бляшки в объеме вплоть до полной закупорки просвета артерии вследствие нарушения целостности ее поверхности и появления изъязвлений с пристеночным тромбообразованием, а также кровоизлиянием в бляшку [1, 9, 22].

Кардиоэмболический инсульт развивается вследствие кардиогенной церебральной эмболии, когда источниками тромбоэмболов являются полости и клапанный аппарат сердца. Среди имеющегося многообразия нарушений сердечного ритма ишемической этиологии, очевидно, что только при фибрилляции предсердий создаются условия для тромбообразования в полости левого предсердия (в основном – в ушке левого предсердия), связанные со сверхчастым генерализованным хаотическим низкоамплитудным сокращением предсердий. Считается, что именно при мерцательной аритмии в патогенезе тромбоза ушка левого предсердия задействованы все три классических элемента триады Вирхова: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция [23]. После восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий тромб подвергается механическому давлению со стороны начавшего сокращаться ушка левого предсердия с последующей миграцией эмбола по артериальному руслу.

Патология левого желудочка традиционно рассматривается в перечне основных причин кардиоэмболического инсульта. Важнейшими источниками кардиогенной эмболии являются диффузные и сегментарные нарушения движения створок левого желудочка, аневризма, внутримышечный тромбоз [17]. Возникновению внутримышечного тромбоза при диффузном гипокинезе стенок левого желудочка, возникшем в результате инфаркта миокарда, способствует стаз крови, и возможно, нарушение плотного субэндокардиального трабекулярного каркаса, которым отличается нормальное сердце [41].

Лакунарный инсульт наиболее характерен для артериальной гипертензии, в его основе лежат тромбоокклюзирующие изменения мелких внутримозговых сосудов. Плазморрагии, фибриноидный некроз, облитерирующий гиалиноз и

нередко тромбоз артериолярного звена сосудистого русла обнаруживаются в мелких интракраниальных сосудах при артериальной гипертонии [10, 18].

При хронической артериальной гипертонии развиваются гипертрофия средней оболочки артерий и миоэластофиброз, плазморрагии, деструкция сосудистой стенки, милиарные аневризмы. Одна из ведущих причин в развитии ишемических инсультов у больных с АГ – гипертонический стеноз церебральных артерий среднего и мелкого калибра за счет утолщения оболочек артерий и миоэластофиброза, приводящий к резкому сужению просвета артерий и артериол, редукции церебрального кровотока и возникновению лакунарных инфарктов мозга [10].

В настоящее время для объяснения патогенетических механизмов возникновения стойких и преходящих нарушений мозгового кровообращения, при артериальной гипертонии в сочетании с атеросклерозом магистральных артерий головного мозга, кроме эмболической, продолжает развиваться гемодинамическая теория [10, 12]. Согласно концепции этой теории, причиной ишемии мозга являются ограничение или редукция кровотока в атеросклеротически суженных сосудах на фоне временного снижения системного АД вследствие влияния внемозговых факторов.

Для инсульта по типу гемореологической микроокклюзии характерна выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер очага) и значительными гемореологическими нарушениями [14, 18].

Центральным патофизиологическим механизмом ишемического инсульта независимо от причин является усиление гемостатической активации вплоть до развития тромбоза, приводящего к нарушению мозгового кровообращения [24].

В эпидемиологических исследованиях [28] была обнаружена достоверная положительная корреляция показателей АД с уровнем фибриногена крови. Фибриноген является независимым фактором риска ИБС и её осложнений. Размер зоны некроза при инфаркте миокарда пропорционален концентрации

фибриногена. Уровень фибриногена у больных со стенокардией увеличивается перед развитием инфаркта миокарда [32].

При ишемических инсультах описывается повышенный уровень фибриногена, быстрое его превращение в фибрин с высвобождением фибринопептида А, концентрация которого в крови увеличивается в остром периоде как тромботического, так и эмболического инфаркта мозга [29]. Описана связь фибриногена с факторами риска возникновения болезней системы кровообращения (курение, уровень липидов, уровень артериального давления) [28, 39]. Фибриноген непосредственно вовлечен в атерогенез, стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, он обнаруживается в атеросклеротических бляшках. По литературным данным фибриноген считается сильным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, значимость которого увеличивается при сочетании с гиперхолестеринемией и повышением систолического артериального давления. Уровень фибриногена увеличивается после инсульта, кроме того, его повышение, ассоциируется с последующими сердечно-сосудистыми эпизодами у выживших больных [25, 27].

В ряде исследований было показано, что тромбоциты больных гипертонической болезнью отличаются повышенным содержанием кальция в цитоплазме, нарушением регуляции α_2 -адренорецепторов и повышением чувствительности к АДФ [26, 31].

Прогрессирующее эндотелиальное повреждение и нарастание атеросклероза может быть результатом изменения функциональной активности и дегрануляции тромбоцитов [41]. Изменение механизмов взаимодействия между тромбоцитами и сосудистой стенкой в настоящее время является центральным звеном в патогенезе нарушений регионарного кровообращения, а именно инсультов и инфарктов миокарда [3, 22].

Впервые представление о факторе Виллебранда (фВ) как о маркере повреждения эндотелия было сформулировано в 1975 году Boneu с соавторами [20]. Существует гипотеза, что эндотелиальная дисфункция, степень которой

определяется уровнем фВ, не только сопровождает артериальную гипертензию, но и способствует механизмам ее прогрессирования и самоподдержания [1]. Отмечено достоверное повышение содержания фВ при артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка [34, 45].

Связь между уровнем фВ и ИБС позволяет объяснить нарушение функции эндотелия у таких пациентов. Примером может служить увеличение концентрации фВ у больных, перенесших инфаркт миокарда. Имеется тесная взаимосвязь между фВ и клинической тяжестью стенокардии [35].

При прогрессирующей стенокардии происходит активация свертывающей системы, увеличиваются уровни растворимых фибрин-мономерных комплексов, снижается фибринолитическая активность плазмы, отмечается активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, увеличивается содержание фактора Виллебранда в плазме крови [42, 44].

Mettinger K.L. с соавт. (1992) отмечали повышенный уровень фВ у больных с ишемическим инсультом. Взаимосвязь уровня фВ с ишемическим инсультом может осуществляться посредством эндотелиальной дисфункции, возникающей при тромбозе мозговых сосудов, или сопутствующей артериальной гипертензией, возможно, определенную роль играет выброс фВ из ишемизированной ткани мозга [40].

При остром инфаркте миокарда регистрируется гиперкоагуляция за счет повышенного содержания фибриногена, фибрин-мономерных комплексов, сниженного содержания антитромбина, а также угнетение фибринолиза [33]. В крови больных ишемическим инсультом отмечается резкое повышение концентрации растворимых комплексов фибрин-мономера, что может быть следствием увеличения в крови «растворимого фибрина», служащего субстратом для протеолиза плазмина и отражающего гиперкоагуляционное состояние [38].

Механизм синтеза эндотелием антитромбина III является ведущим в поддержании антитромбогенной активности эндотелия. Продукты деградации фибриногена (растворимые комплексы фибрин-мономера, D-димер) являются

важными маркерами состояния гемостаза, а именно глобальной активации системы гемостаза. В остром периоде ишемического инсульта отмечается уменьшение активности антитромбина III. Уровень D-димера значительно повышен в подостром периоде инсульта и напрямую коррелирует с размером инфаркта мозга [14].

При проведении манжеточной пробы (венокклюзионный тест с кратковременной ишемией тканей плеча) у больных с ИБС и гипертонической болезнью регистрируется снижение антиагрегационных свойств сосудистой стенки, вероятно, связанное с уменьшением в ней простаглицина, а также выявляется снижение антитромбина III и угнетение эндотелий-зависимого фибринолиза, что указывает на снижение антикоагулянтной функции сосудистой стенки [6].

У больных с первичными ишемическими инсультами при проведении функциональной манжеточной пробы установлено ухудшение антиагрегационного и антикоагулянтного звеньев атромбогенного потенциала, в то время как фибринолитический потенциал сосудистой стенки у этих пациентов был даже несколько повышен по сравнению с нормой, вероятно за счет дополнительной выработки тканевого активатора плазминогена [30].

У пациентов с повторными ишемическими инсультами при проведении манжеточной пробы, напротив, повышается агрегационная способность тромбоцитов, а антикоагуляционная активность сосудистой стенки относительно сохранна, фибринолитическая активность эндотелия также повышена [14].

В этой связи представляется чрезвычайно актуальным изучение особенностей системы гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни в сочетании с ИБС, так как это позволит осуществлять эффективную профилактику и терапию такого серьезного и тяжелого осложнения этих заболеваний как ишемический инсульт.

Литература

1. Инжутова А.И. Эндотелиальная дисфункция – причина и терапевтическая точка осложненных форм гипертонической болезни // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 21, №3. – С. 44-47.
2. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца - эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. Терапевт. Журн. – 2004. – № 1. – С. 14-20.
3. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов / Под ред. В.П. Балуды. – Саратов: Изд. Саратовского ун-та, 1992. – 176 с.
4. Гончарик И.И., Сытый В.П. Практическое пособие по терапии. - Мн.: Выш. шк., 2002. – 525 с.
5. Горбачев В.В., Мрочек А.Г., Пристром М.С., Сытый В.П., Тябут Т.Д. Клиническая кардиология. Руководство для врачей: Практическое пособие; Под ред. В.В. Горбачева. — Мн.: Книжный Дом, 2007. – 864 с.
6. Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк I.O. Практическая гемостазиология. - К.: Здоровья, 1994. – 256 с.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum. – 2003. – № 5. – С. 15-17.
8. Егоров А.П., Ковалевская Е.П. Вклад молодых ученых Красноярска в программу "Здоровье". – Красноярск, 1982. – С. 83-84.
9. Кухтевич И.И. Церебральный атеросклероз: Эволюция взглядов, терапевтические выводы. – М.: Медицина, 1998 .- 184 с.
10. Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и инсульт // Неврол. журнал. - 2001. - № 6. - С. 4-7.
11. Подзолков В.И., Булатов В.А., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни - единый подход // Рус. мед. журн. - 2003. - Т. 11, № 28. – С. 1568-2003.
12. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Гемодинамический инсульт // Клиническая медицина. – 1999. – № 6. – С. 4-9.

13. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 218-221.

14. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М.: Медицинская книга. – 2005. – 248 с.

15. Суслина З.А. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики // Кардиология. – 2002. – № 2. – С. 1-2.

16. Харакоз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И.С., Кижватова Н.В., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Артериальная гипертензия - основной фактор риска инсульта (итоги 3 лет проведения регистра в Краснодаре) // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 31-35.

17. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н. Кардиоэмболический инсульт // Клиническая медицина. – 1998. – № 12. – С. 13-18.

18. Шнайдер Н.А., Никулина С.Ю. Инсульт. Церебральные осложнения артериальной гипертензии: Учебное пособие. - Ростов н/Д: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2007. – 320 с.

19. Bell D.M., Johus T.E., Lopez L.M. Endothelial dysfunction: implications for the therapy of cardiovascular diseases // Ann. Pharmacother. – 1998. – № 32. – P. 459-470.

20. Boneu B., Abbai M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // Lancet. – 1975. – № 1. – P. 1430.

21. Branin 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. – Vol. 17, № 2. – P. 1-14.

22. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2132-2136.

23. Conway D.S.G., Herringa J., Kuip V.D. et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly. The Rotterdam study // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 413-417.
24. Ernst E. Haemorheology, cardiovascular risk factors and disease // *J. Intern. Angiology*. – 1996. – Vol. 15, Suppl. 1-2. - P. 36.
25. Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 18. – P. 956-963.
26. Galinier M., Senard J.M., Valet P., Doazan J.P., Durrieu G., Tran M.A., Monstastruc J.L., Bounhoure J.P. Relationship between arterial blood pressure disturbances and alpha adrenoreceptor density // *Clin. and Exp. Hypertens.* – 1994. – Vol. 16, № 3. – P. 373–389.
27. Heinrich J., Balleasen R., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: result of the PROCAM study in healthy men // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 54-59.
28. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., Dastino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease (The Framingam Study) // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1987. – Vol. 258. – P. 1193-1186.
29. Kataoka S., Horose G., Hori A. et al. Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 181, Suppl. 1-2. – P. 82-88.
30. Kristensen B., Malm J., Nilsson T.K. et al. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 2261-2267.
31. Le Quan Sang K.H., Devynck M.A. Increased platelet cytosolic free calcium concentration in essential hypertension // *J. Hypertens.* – 1986. – Vol. 4. – P. 567-574.
32. Lee A.J. et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intrermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study // *Br. Heart J.* - 1993. – Vol. 69, № 4. – P. 338-42.

33. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 365-372.
34. Lip G.Y.H., Blann A.D., Jones A.F. Relation of endothelium, thrombogenesis and hemoreology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80, № 12. – P. 1566–1571.
35. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J. et al. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms // *Amer. J. Cardiology*. – 1995. – Vol. 76. – P. 453-458.
36. Lip, G.Y.H. Hypertension, platelets, and the endothelium: the thrombotic paradox of hypertension (or Birmingham paradox) revisited // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 199-200.
37. MacMahon S., Peto R., Cutler J., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 765-774.
38. Marder V.J. What does the "Dimertest" test ? // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – P. 1514-1515.
39. Meiselman H.J. Fibrinogen, RBC aggregation and vascular disease // *J. International Angiology*. – 1996. – Vol. 15, Suppl. 1-2. – P. 37.
40. Mettinger K.L. A study of hemostasis in ischemic cerebrovascular disease. I. Abnormalities in factor VIII and antithrombin // *Thromb. Res.* – 1992. – Vol. 26. – P. 183-192.
41. Oppenheimer S.M., Lima J. Neurology and the heart // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1998. – Vol. 64. – P. 459-466.
42. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 1335-1342.
43. Said S., Rosenblum W.I., Povlishok J.T., Nelson G.H. Correlations between morphological changes in platelet aggregates and underlying endothelial damage in cerebral microcirculation of mice // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24, № 12. – P. 1968-1976.

44. Schachinger V. Coronary artery disease and endothelial function // PanVascular medicine, Springer Ver., Berlin e.a. – 2002. – P. 887-912.
45. Smith D.H., Vaziri N.D., Winer R.L. et al. The relationship of arterial compliance with endothelial-derived proteins of the haemostatic system // Life Sci. – 1993. – Vol. 52, № 9120. – P. 1005-1011.
46. Stamler J., Neaton J., Wentworth D. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease // Hypertension. – 1993. – Vol. 13. – P. 2-12.