

# Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения

*М.А. Домашенко, М.М. Танамян, Б.А. Кистенев, В.Г. Ионова, З.А. Суслина*

Одним из центральных, универсальных звеньев патофизиологии ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), независимо от причин и механизмов их развития, является дисрегуляция гемостаза, в основе которой лежат повышение свертывающих и депрессия противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, уменьшение атромбогенного резерва сосудистой стенки, существенное ухудшение гемореологических свойств, а также нарушение реактивности клеток крови и эндотелия [1, 2]. В определенных ситуациях, особенно у пациентов молодого возраста, гемостатическая активация с изменением реологических свойств крови и эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки, вплоть до развития тромбоза, приобретают самостоятельное значение. Данный механизм развития ишемических НМК получил название **гемореологической микроокклюзии**. При таком подтипе ин-

сульта на фоне выраженных нарушений реологических характеристик крови (повышенные показатели гематокрита, фибриногена, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, вязкости крови и др.) происходит обратимая или необратимая окклюзия микроциркуляторного русла с формированием очаговой ишемии.

Как известно, в норме система свертывания крови функционирует весьма сбалансированно, с постоянной синхронно-реципрокной активацией и инактивацией процессов гемостаза [1, 4]. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен адгезией тромбоцитов к поврежденным участкам эндотелия, активацией тромбоцитов и их агрегацией с формированием первичного (тромбоцитарного) тромба. Дальнейшее образование фибринового тромба выглядит как цепь последовательных реакций. Главным заключительным этапом плазменного гемостаза является образование фиб-

рина из фибриногена: от фибриногена под воздействием тромбина отщепляются фрагменты – фибрин-мономеры, сборка которых на поверхности эритроцитов и тромбоцитов приводит к образованию сетчатой структуры – фибрин-полимерных комплексов. Под действием фактора XIIIa происходит уплотнение и консолидация фибринового тромба (рис. 1).

Активация тромбина осуществляется в так называемом протромбиназном комплексе под воздействием активированного фактора X. Протромбиназа активируется при участии фосфолипидов, ионов кальция и активированного фактора V двумя путями – внешним и внутренним. Активация системы по внешнему пути происходит при поступлении в кровь тканевого тромбопластина и соединении его с фактором VII и ионами кальция. Пусковым элементом внутреннего пути является активация XII фактора свертывания крови при контакте с субэндоте-

ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва.  
**Максим Алексеевич Домашенко** – аспирант.

**Маринэ Мовсесовна Танамян** – докт. мед. наук, ведущий науч. сотр. отделения острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии, ученый секретарь института.

**Борис Алексеевич Кистенев** – канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. отделения острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии.

**Виктория Григорьевна Ионова** – докт. мед. наук, профессор, заведующая лабораторией гемореологии и гемостаза.

**Зинаида Александровна Суслина** – член-корр. РАМН, директор института.

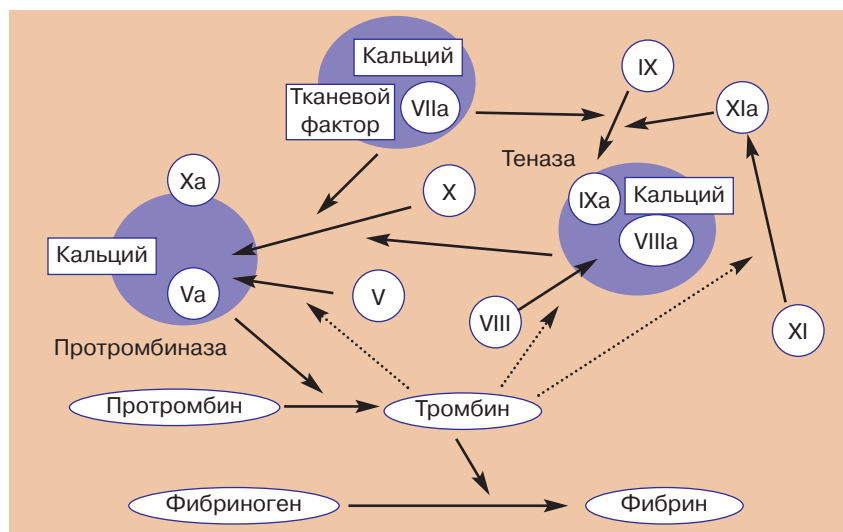


Рис. 1. Упрощенная схема системы гемостаза (по Horne M., 2002).

лием или чужеродной поверхностью. Активированный фактор XII запускает каскад протеолитических реакций, происходящих с участием ионов кальция и фосфолипидов. Конечными этапами этого пути являются: 1) образование комплекса теназы, включающего активные факторы VIII и IX и превращающего неактивный фактор X в активированный; 2) формирование протромбиназного комплекса.

Система свертывания крови регулируется и контролируется системой антикоагулянтов: комплекс гепарин–антитромбин III инактивирует активированные факторы свертывания еще до начала их воздействия. Другими физиологическими антикоагулянтами являются протеины C и S, которые активируются тромбином. Комплекс этих протеинов инактивирует активные факторы V и VIII.

Активация еще одной неотъемлемой составляющей системы гемостаза в широком смысле – ее фибринолитической системы – приводит в итоге к переходу неактивного плазминогена в активный плазмин, который и осуществляет расщепление образовавшегося фибрина.

В норме существует баланс активации свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, поддерживающих кровь в жидком состоянии. Дефицит тех или иных факторов свертывания ведет к развитию кровоточивости вплоть до неостанавливаемых кровотечений. Избыточное же их содержание, а также дефекты противосвертывающих механизмов приводят к повышению свертывающих характеристик крови и формированию состояний, известных как тромбофилии.

Тромбофилии – это наследственные или приобретенные сдвиги в системе гемостаза, которые создают высокий риск развития и рецидивирования тромбоэмболий, ишемий и инфарктов различных органов, в том числе у лиц сравнительно молодого возраста. Нозологическая характеристика тромбофилий чрезвычайно важна, поскольку у этих больных общепринятые антитромботические препа-

раты оказываются зачастую неэффективными и требуется специфическая заместительная терапия.

В последние годы принято выделять 8 групп тромбофилических состояний [1].

1. Тромбофилии, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитозы; формы, связанные с повышенной адгезивностью и агрегацией тромбоцитов; формы, связанные с гиперпродукцией фактора фон Виллебранда (фФВ); формы, связанные со снижением антиагрегантного потенциала плазмы).

2. Формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов (дефицит антитромбина III, протеинов C, S, тромбомодулина, ингибитора внешнего пути активации свертывания крови, избыток ингибитора протеина C).

3. Формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза (аномалия фактора V [Лейден] – резистентность к активированному протеину C, аномалии протромбина, тромбогенные дисфибриногемии, дефицит или аномалии плазминогена, дефицит и нарушение высвобождения тканевого активатора плазминогена либо высокий уровень его ингибиторов, дефицит фактора XII).

4. Формы, связанные с повышением уровня и недостаточной инактивацией факторов свертывания крови (гиперфибриногемия, повышение уровня фактора VIII, повышение уровня и активации комплекса “тканевой фактор–фактор VII–фактор X–кальций”).

5. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета, иммунные тромбоваскулиты).

6. Паранеопластические тромбофилические состояния.

7. Метаболические тромбофилии с комплексом нарушений в различных звеньях системы гемостаза (сахарный диабет, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия).

8. Ятрогенные тромбофилии.

Следует отметить, что большинство из перечисленных форм носят генетически обусловленный характер. В представляемом ниже клиническом наблюдении у молодого больного с ишемическим инсультом имеет место сочетанная форма тромбофилии, обусловленная повышением уровня плазменных факторов свертывания VIII и V, а также метаболическими нарушениями системы гемостаза, связанными с гипергомоцистеинемией.

Больной Ч.А., 30 лет, находился в НИИ неврологии РАМН с 19 января по 7 февраля 2005 г.

**Жалоб при поступлении** активно не предъявлял.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным с 8 февраля 2004 г., когда днем внезапно возникли головокружение, шаткость при ходьбе, рвота. Был госпитализирован в городскую больницу с диагнозом: острое НМК (ОНМК) по ишемическому типу в вертебрально-базилярной системе. При КТ-исследовании выявлен очаг пониженной плотности в правом полушарии мозжечка. На фоне сосудисто-метаболической терапии состояние больного значительно улучшилось: указанные симптомы полностью регрессировали. В апреле 2004 г. остро возникли онемение и слабость в левых руке и ноге, асимметрия лица. Лечился амбулаторно, с полным восстановлением нарушенных функций в течение нескольких дней. В июне 2004 г. вновь остро развились нарушения речи (испытывал трудности в подборе слов) и письма. Госпитализирован в неврологическое отделение городской больницы с диагнозом: повторное ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. На фоне проведенной сосудисто-метаболической терапии значительно улучшилась речь, остались лишь некоторые трудности в написании сложных грамматических конструкций.

Пациент предварительно был обследован в амбулаторных условиях: при проведении **дуплексного сканирования и транскраниального дуплексного сканирования** значимых структурных изменений в магистраль-

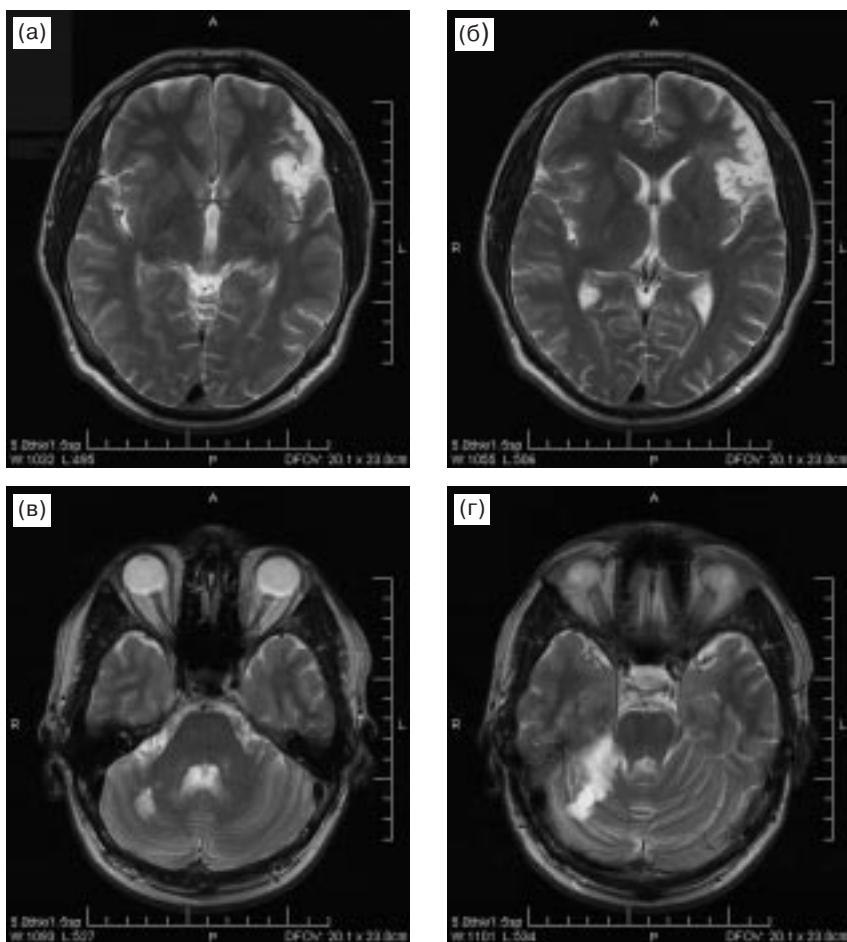


Рис. 2. МРТ головного мозга обследованного больного (объяснения в тексте).

ных артериях головы и артериях основания мозга выявлено не было; при **эмболодетекции** методом транскраниального доплеровского монито-

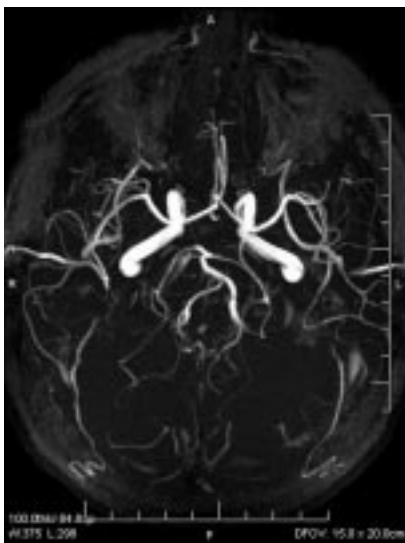


Рис. 3. МР-ангиография (объяснения в тексте).

ринга выявлены односторонние микроэмболические сигналы в левой средней мозговой артерии. **Эхокардиографическое** обследование выявило пролапс митрального клапана с незначительным изменением створок.

**При гематологическом исследовании** уровни антитромбина III, протеинов С и S, волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину были в пределах нормы.

Для уточнения генеза повторных ишемических НМК и тактики лечения больной был госпитализирован в НИИ неврологии РАМН.

**При поступлении:** состояние удовлетворительное. Пульс 76 ударов в минуту, ритмичный, артериальное давление – 130/80 мм рт ст.; тоны сердца ритмичные. По внутренним органам при общем физикальном обследовании – без существенных изменений.

**Неврологический статус.** Сознание ясное, менингеальных симптомов

нет. Со стороны черепной иннервации какой-либо патологической симптоматики не выявлено. Объем движений в конечностях полный, мышечная сила удовлетворительная. Сухожильные и надкостничные рефлексы живые, симметричные; патологических рефлексов нет. Тонус мышц не изменен. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно; в пробе Ромберга устойчив, походка не изменена. Расстройств чувствительности, тазовых функций не выявлено.

**МРТ головного мозга (от 25 января 2005 г.)** (рис. 2). В сером веществе лобной доли левого полушария большого мозга и в корковых отделах правого полушария мозжечка выявляются очаги с четкими неровными контурами повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2, пониженной – в режиме Т1. Желудочковая система обычных формы и размеров. Слабо расширено субарахноидальное пространство левого полушария большого мозга, остальные отделы ликворосодержащего пространства в пределах возрастной нормы. **Заключение:** МРТ-данные соответствуют постинфарктным изменениям в левом полушарии большого мозга и в правом полушарии мозжечка.

**МРТ в режиме ангиографии:** отмечается отхождение левой задней мозговой артерии от левой внутренней сонной артерии (задняя трифуркация) (рис. 3).

**ЭКГ:** ритм синусовый, 77 ударов в минуту, нормальное положение электрической оси сердца. **Эхокардиография:** пролапс митрального клапана 1-й степени с признаками фиброзных изменений створок.

**Дуплексное сканирование магистральных артерий головы.** Структурных и гемодинамически значимых изменений в сонных и позвоночных артериях не выявлено. Асимметрия кровотока по позвоночным артериям около 50% с преобладанием слева, обусловленная разницей диаметров (правая 2,4 мм, левая 3,3 мм). Показатели линейной скорости кровотока по левой позвоночной артерии увеличены, по правой позвоночной

артерии – ближе к нижней границе нормы.

**Транскраниальная доплерография с детекцией микроэмболических сигналов:** микроэмболических сигналов в течение 30 мин мониторинга кровотока по средним мозговым артериям не выявлено.

**Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства:** признаки слабо выраженной гепатомегалии, других изменений нет.

**ЭЭГ:** умеренные диффузные изменения с признаками дисфункции срединных структур в виде усиления диффузной низкоамплитудной медленной активности. Отмечается увеличение частоты основного коркового ритма по задним отделам. Легкие признаки ирритации коры в теменно-задневисочных отделах правого полушария, без отчетливой очаговой медленной активности.

Больной консультирован **офтальмологом, отоневрологом, терапевтом** (существенной патологии не выявлено).

**Стандартные общеклинические и биохимические показатели крови и мочи** – в пределах нормальных значений.

**Уровень антител к кардиолипину (IgG и IgM)** – в норме (исключение антифосфолипидного синдрома).

Агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина – 28% (норма  $40 \pm 3\%$ ), под влиянием АДФ – 21% (норма  $43 \pm 3\%$ ); вязкость крови:  $210 \text{ с}^{-1}$  –  $4,2 \text{ сПз}$  (норма  $3,6 \pm 6,2 \text{ сПз}$ ),  $10 \text{ с}^{-1}$  –  $7,9 \text{ сПз}$  (норма  $6,5 \pm 8,3 \text{ сПз}$ ).

**Коагулограмма:** фибриноген  $3,482 \text{ г/л}$ , фибринолитическая активность – 28%, индекс фибринолиза – 1,3, протромбин – 79,4%, время свертывания по Ли–Уайту – 608 с, ретракция кровяного сгустка – 37%, гематокрит – 48%, Б-фибриноген +, этаноловый и протаминсульфатный тесты – отрицательные, МНО – 1,035, Д-димер –  $199,5 \text{ нг/л}$ , протеин С – 126,3%, протеин S – 98,0%, фактор XII свертывания крови – 71,4%, плазминоген – 92,3%, фактор фон Виллебранда – 106,0%. Таким образом, при анализе

коагулограммы больного значимых отклонений от нормальных показателей не выявлено.

**Фактор VIII** свертывания крови – 238% (норма: 50–200%).

**Фактор V** свертывания крови – свыше 200% (норма: 50–150%).

**Резистентность фактора V к активированному протеину С** – 0,936 NR (норма: 0,9–1,2).

**Уровень гомоцистеина** в плазме крови –  $31,1 \text{ мг/л}$  (норма: 8–10 мг/л).

В представленном случае острое возникновение неврологической симптоматики у больного при отсутствии анамнестических сведений о травме либо инфекционном процессе, а также типичная для инфарктов мозга МРТ-картина подтвердили развитие у больного повторных ОНМК ишемического характера в различных сосудистых бассейнах. Но если диагностика самого заболевания не представляла значительных трудностей, то вопрос о его генезе у 30-летнего пациента потребовал весьма тщательного изучения. Так, проведенное обследование показало отсутствие у пациента признаков атеросклеротического или иного поражения магистральных артерий головы, грубой кардиальной патологии и артериальной гипертонии. Вместе с тем при детальном диагностическом скрининге были выявлены нарушения в системе гемостаза в виде: а) повышения уровня фактора VIII свертывания крови (антигемофильского фактора); б) повышения уровня фактора V свертывания крови; в) повышения уровня гомоцистеина (умеренной гипергомоцистеинемии). Такая комбинация протромботических факторов риска является достаточно типичной. Более того, повышение уровня перечисленных субстратов относительно нередко сочетается также с резистентностью факторов V и VIII к активированному протеину С и некоторыми другими состояниями; все это приводит к дисбалансу в системе свертывания крови и состоянию гиперкоагуляции.

Таким образом, есть все основания говорить о наличии у больного сложной коагулопатии, создающей

высокий риск внутрисосудистого тромбообразования, которое и стало причиной развития повторных ОНМК. Можно предположить, что непосредственным механизмом развития инфарктов мозга в данном случае стал тромбоз *in situ* интракраниальных артерий соответствующей локализации.

Изолированное повышение фактора V свертывания крови является установленным фактором риска преимущественно венозных тромбозов [7]. Что касается фактора VIII, то бытовавшее ранее мнение о его исключительной связи с развитием кровоточивости (дефицит фактора VIII – одна из причин гемофилии) было существенно дополнено работами, показавшими, что повышенная активность фактора VIII может считаться четким протромботическим фактором. Так, проведенное в 1980 г. проспективное исследование установило, что повышенное содержание фактора VIII является фактором риска развития артериального тромбоза [8]. Дальнейшие исследования подтвердили ассоциацию повышенного плазменного уровня фактора VIII с показателями смертности при ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваниях. Эксперименты на моделях с повреждением эндотелия внутренней сонной артерии у мышей и инфузией фактора VIII продемонстрировали прямую тромбогенную роль фактора VIII [11]. В 1995 г. повышение активности фактора VIII было обнаружено также у пациентов с венозными тромбозами [6], что подтвердилось рядом последующих работ [10]. Таким образом, установлено, что повышенный уровень фактора VIII является независимым, высокоспецифичным фактором риска тромботических состояний. Кроме того, было продемонстрировано, что повышение активности фактора VIII связано, главным образом, с его повышенным синтезом [12]. Повышение содержания фактора VIII происходит при обширной травме, инфекциях (прежде всего цитомегаловирусной), физических нагрузках и беременности. Следует подчеркнуть, что увеличение уровня фактора VIII – это предрас-



полагающий к тромбозу фактор, но не маркер остроты сосудистого события, и повышение данного фактора регистрируется на протяжении от 3 мес до 4 лет с момента развития сосудистой катастрофы [9].

Гипергомоцистеинемия как фактор риска ишемических инсультов широко освещена в литературе [12, 13]. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению эндотелия сосудистой стенки, запускает процессы раннего атерогенеза, формирует склонность к развитию венозных и артериальных тромбозов. Более того, гипергомоцистеинемия приводит к угнетению синтеза тромбомодулина, без которого нарушается процесс активации тромбином протеинов С и S, а следовательно, не происходит инактивация VIII и V факторов, что дополнительно приводит к повышению коагуляционных свойств крови.

Нельзя упускать из виду, что у больного выявлен пролапс митрального клапана 1-й степени с признаками фиброзных изменений створок клапана. Данная врожденная “малая” аномалия сердца сама по себе может служить причиной кардиогенной эмболии с развитием ОНМК по эмболическому типу [3]. В таком случае пусковым механизмом развития ОНМК могло послужить избыточное содержание прокагулянтных факторов

свертывания, на фоне которого, возможно, произошло клапанное тромбообразование с последующей кардиоцеребральной эмболией. В пользу этого механизма свидетельствует выявленный на амбулаторном этапе факт регистрации микроэмболических сигналов в средней мозговой артерии.

Прогноз в данном случае напрямую зависит от эффективности профилактики повторных ОНМК с учетом их конкретного механизма развития. Специфической профилактики повышенного содержания фактора VIII и V в настоящее время не разработано. Снижение уровня гомоцистеина в крови напрямую связано с особенностями пищевого режима (необходимо поступление достаточного количества витаминов группы В), образом жизни (прежде всего, исключение курения), постоянным приемом корректоров метионин-гомоцистеинового обмена – фолиевой кислоты. Учитывая также наличие пролапса митрального клапана и риск клапанного тромбообразования, целесообразным представляется постоянный прием тромбоцитарных антиагрегантов.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение иллюстрирует гетерогенность патогенетических механизмов ОНМК и, в частности, значимость изменений ряда факторов

системы гемостаза, взаимодействие которых может привести к развитию тромбофилического состояния и повторным ишемическим ОНМК. Внедрение современных, в том числе генетических, методов диагностики состояния системы гемостаза будет способствовать оптимизации лечения и профилактики ОНМК, особенно у лиц молодого возраста.

### Список литературы

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М., 1998.
2. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005.
3. Фоякин А.В. и др. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб., 2005.
4. Horne M.C. // Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia, 2002. P. 15.
5. Cattaneo M. // Thromb. Haemost. 1999. V. 81. P. 165.
6. Koster T. et al. // Lancet. 1995. V. 345. P. 152.
7. Lane D.A. et al. // Thromb. Haemost. 1996. V. 76. P. 651.
8. Meade T.W. et al. // Lancet. 1980. P. 1050.
9. O'Donnell J. et al. // Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 10.
10. Rosendaal F.R. // Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 1.
11. Kawasaki T. et al. // Thromb. Haemost. 1999. V. 81. P. 306.
12. Kraaijenhagen R.A. et al. // Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 5.
13. Rosen R. // Homocysteine in Health and Disease / Ed. by Carmel R., Jacobsen D.W. Cambridge, 2001. ●

## Книги издательства “АТМОСФЕРА”



### Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий

Монография посвящена новым методам неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза – электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии. Рассматриваются вопросы патоморфологии кальциноза атеросклеротических бляшек, значимость коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца и ряде других заболеваний. Дается обзор инструментальных методов выявления коронарного кальциноза. Подробно рассматривается опыт использования электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии для скрининга атеросклероза в популяции, прогнозирования течения ишемической болезни сердца и оценки эффектов медикаментозных и оперативных вмешательств. Даются рекомендации по оценке результатов скрининга коронарного кальциноза с помощью томографических методов. Рассматриваются вопросы сочетанного применения скрининга кальциноза и неинвазивной коронарной ангиографии с помощью современных методик компьютерной томографии. 144 с., ил.

Для рентгенологов, специалистов по лучевой диагностике, кардиологов и специалистов по функциональной диагностике.