

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач МЧС России
член-корреспондент РАН
Заслуженный врач РФ
д.м.н. профессор



С.С. Алексанин

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА
У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2020

Диагностика и коррекция нарушений гемостаза у сотрудников МЧС России с цереброваскулярными заболеваниями: методические рекомендации / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : ООО «НПО ПБ АС», 2020. 40 с. под ред. С.С. Алексанина

Авторы: Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Ломова И.П., Кожевникова В.В., Старцева О.Н., Левашкина И.М., Хуторов Д.Н.

В методических рекомендациях представлены данные об особенностях развития цереброваскулярной патологии у сотрудников МЧС России, роли напряженного характера труда и высокого уровня профессионального стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза как основы микрососудистого поражения головного мозга.

Представлены данные о современных методах нейровизуализации, подробно изложены МРТ маркеры сосудистого поражения головного мозга. Особое внимание уделено лабораторной диагностике гиперкоагуляции как значимого прогностического фактора развития сосудистого поражения головного мозга.

Настоящие методические рекомендации разработаны в ходе выполнения НИР «Обоснование методов раннего выявления неинфекционных заболеваний, оценки и коррекции нарушений гемостаза и минерального обмена у сотрудников МЧС России» (п. 2 раздела VIII Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов, утвержденного приказом МЧС России от 02.04.2019 № 195).

Методические рекомендации предназначены для медицинских учреждений МЧС России, осуществляющих профилактику, раннюю диагностику, лечение и диспансерное наблюдение за сотрудниками МЧС России. Они также могут использоваться в системе повышения квалификации медицинского персонала и образовательных учреждений МЧС России

Рецензенты:

Хирманов В.Н. - главный терапевт МЧС России, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, заслуженный врач РФ, д-р мед. наук профессор

Вознюк И.А. - главный внештатный специалист-невролог Комитета по Здравоохранению Санкт-Петербурга, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, д-р мед. наук профессор

© ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	5
2 МРТ МАРКЕРЫ МИКРО- И МАКРОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА.....	11
3 ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	17
4 ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ.....	26
5 ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	35
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	38
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	39

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия
БМС	– болезнь малый сосудов
ДЭ	– дисциркуляторная энцефалопатия
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГИБВ	– гиперинтенсивность белого вещества
СКН	– сосудистые когнитивные нарушения
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
МВ	– микровезикулы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПВП	– периваскулярные пространства
ТВМ	– тромбоцитарные микровезикулы
ЭМВ	– эндотелиальные микровезикулы

1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цереброваскулярные заболевания включают острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты) и хронические нарушения мозгового кровообращения (дисциркуляторную энцефалопатию).

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Заболеваемость связана с распространенностью факторов риска развития инсульта, состоянием здоровья населения и недостаточными мерами по профилактике инсульта. Заболеваемость инсультами на территории РФ постоянно растет, несмотря на определенный успех в первичной профилактике. По данным ТАСС этот показатель вырос с 329,8 в 2008 году до 428,0 в 2017 году. Сообщается о росте заболеваемости инсультом среди молодых людей, что имеет непропорционально большие экономические последствия. Многофакторность этиологии и патогенетическая неоднородность процессов, приводящих к инульту, определяют необходимость дифференцированной первичной и вторичной профилактики в зависимости от подтипа инсульта и коморбидных заболеваний. В результате международного исследования, проведенного в период с 2007 по 2015 год в 32 странах, в котором оценивали факторы риска первого инсульта у 26 919 пациентов (INTERSTROKE, 2016), было установлено, что 10 модифицируемых факторов определяют 90,7 % популяционного риска всех типов инсульта. К этим факторам были отнесены:

- артериальная гипертензия;
- недостаточная регулярная физическая активность;
- соотношение аполипопротеинов (АпоВ/АпоА)
- диета (избыточное количество еды, соли, малое содержание пищевых волокон, нарушение режима питания);
- соотношение окружности талии к окружности бедер;
- психосоциальные факторы;

- наличие сердечной патологии;
- текущее курение;
- злоупотребление алкоголем;
- сахарный диабет.

Основой безинсультного формирования синдрома хронической ишемии мозга - дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), в большинстве случаев является микроангиопатия. Истинная распространенность хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии остается неизвестной. Ориентируясь на основное проявление ДЭ - когнитивную дисфункцию, оценить ее распространенность можно на основании проведенных в западных странах исследований распространенности сосудистых когнитивных нарушений (СКН). По данным различных исследователей, СКН выявляются у 5-22 % пожилых лиц [1]. Согласно последней эпидемиологической статистике, опубликованной в первом издании Ежегодного эпидемиологического отчета в Китае за 2016 год, уровень заболеваемости хронической недостаточностью мозгового кровообращения относительно высок среди пожилых людей, встречаясь у двух третей людей старше 65 лет, составляет 50 % у людей в возрасте от 50 до 65 лет и у 25 % в возрасте от 45 до 50 лет. Тем не менее, глобальная распространенность ДЭ в настоящее время не определена [2].

Наиболее частыми факторами риска развития ДЭ являются длительно неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и другие известные факторы риска ССЗ. Реже ДЭ развивается в результате васкулита, наследственной патологии (например, при синдроме CADASIL), воспалительной иммунно-опосредованной ангиопатии и др. Болезнь малых сосудов головного мозга (БМС) относится к группе патологических процессов различной этиологии, проявляющихся патологическими изменениями в перфорантных церебральных артериолах, венах и капиллярах, в результате чего происходит повреждение вещества головного мозга. Основные факторы риска поражения мелких сосудов, вызывающие микроочаговое поражение головного мозга представлены на рис.1. Сопоставление этих факторов риска с факторами риска инсультов показывает

Значительное совпадение.

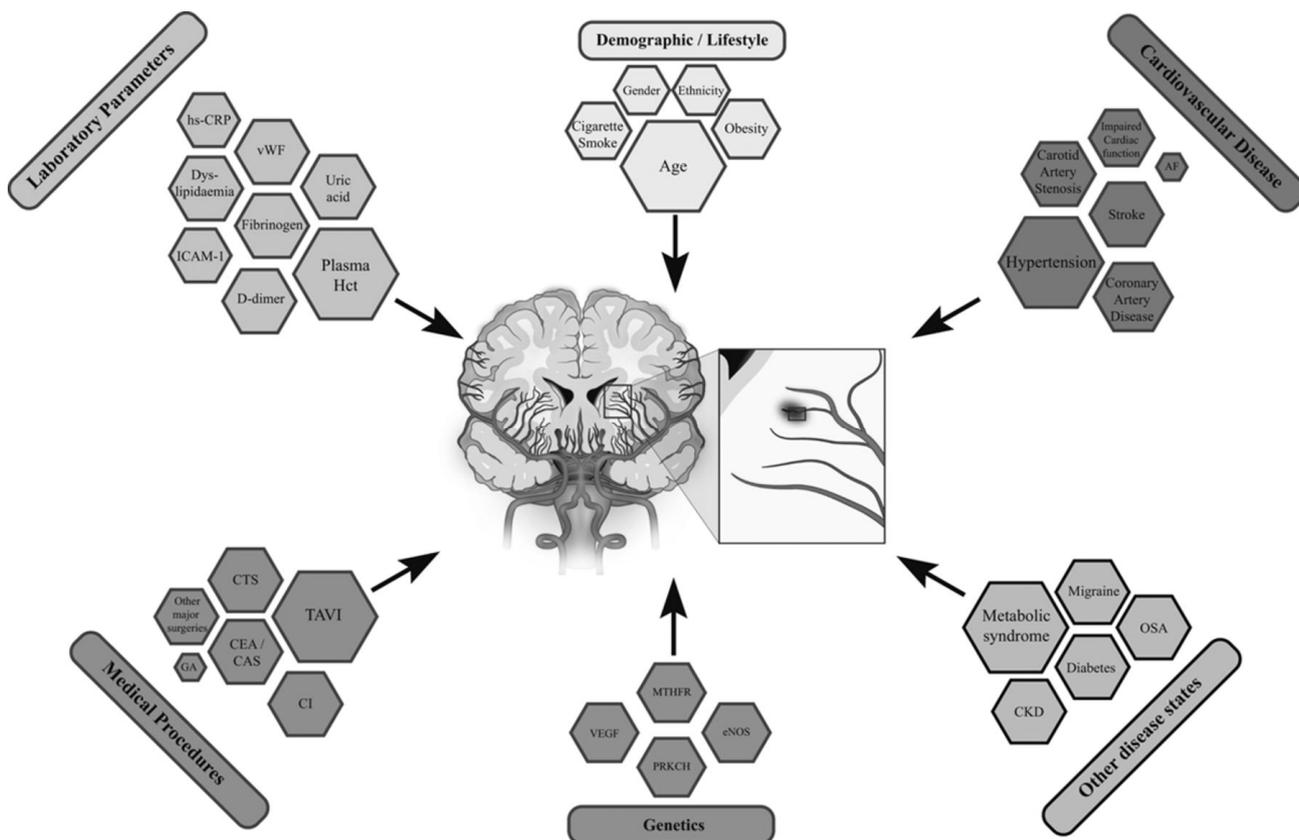


Рис.1. Факторы, ассоциированные с тромбозом мелких артерий и немymi инфарктами

AF- фибрилляция предсердий, CEA/CAS- каротидная эндартерэктомия/каротидное стентирование, CI- кардиоваскулярное вмешательство, CKD - хроническая болезнь почек, eNOS, эндотелиальная синтетаза оксида азота, Hct - гомоцистеин ; hs-CRP – ультрачувствительный С-реактивный белок; ICAM-1 – внутриклеточные молекулы адгезии ; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза OSA – обструктивное апноэ сна; PRKCH, протеин киназа Cη (human); VEGF сосудистый эндотелиальный фактор роста; vWF, von Willebrand Factor - фактор Виллебранда.

Согласно международным стандартам STRIVE [3] BMC вызывает поражение белого вещества головного мозга, которое включает в себя лакуны, недавно перенесенные маленькие подкорковые инфаркты мозга, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофию мозга (рис.2). Церебральная болезнь мелких сосудов (БМС) является

наиболее распространенной патологией, лежащей в основе сосудистой деменции и функциональных снижений. Когнитивные нарушения являются результатом разъединения корково-подкорковых и корково-корковых связей, приводящих к нарушению крупномасштабных нейронных сетей, лежащих в основе когнитивных областей, затронутых БМС, таких как исполнительная функция и скорость обработки. [8].



Рис. 2. МРТ признаки поражения белого вещества головного мозга сосудистого генеза.

Хотя на ранних этапах БМС может быть бессимптомной, она представляет большой риск для здоровья: БМС является преморбидным состоянием около 20 % всех инсультов и около 45 % деменции. Увеличение клинического применения МРТ головного мозга пациентам без грубой патологии, даже при доброкачественных неврологических жалобах (головная боль, головокружение, неспецифические когнитивные или эмоциональные расстройства), привело к явно случайным находкам БМС и у молодых людей, без классических сосудистых факторов риска и наследственности [4]. Все больше данных свидетельствует о патогенном влиянии стресса, который может быть одним из основных факторов

риска БМС в молодом возрасте. В организме человека, согласно исследованиям последних лет, мишенью любых неблагоприятных воздействий является, в первую очередь, эндотелий. При эндотелиальной дисфункции происходит развитие хронического воспаления, снижение вазодилататорного резерва и нарастание протромботических свойств. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе поражения как мелких, так и крупных артерий и играет определяющую роль в тромботических реакциях. При изучении рабочего стресса выявлена ассоциация продолжительности рабочего времени, напряженной работы с эндотелиальной функцией [5]. В некоторых исследованиях были продемонстрированы связи между психосоциальными стрессорами и воспалением, наиболее часто измеряемыми С-реактивным белком и интерлейкином-6 (ИЛ-6) [6]. Биологические механизмы, связывающие стресс с эндотелиальной функцией, пока неизвестны. Одним из потенциальных путей является стресс-индуцированная активация провоспалительных цитокинов, которые, индуцируют экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Стресс также может привести к хронической активации симпатической нервной системы, что ведет к гемодинамическим изменениям, таким как повышенное артериальное давление, которое может травмировать эндотелий [7].

Большие перспективы в ранней диагностике цереброваскулярной патологии на доклиническом этапе связаны с изучением лабораторных показателей, отражающих изменения стенок сосудов, повреждение эндотелия и нарушение гемостаза. Биомаркеры крови могут служить альтернативным инструментом для дополнения и улучшения прогностической способности клинических признаков и нейровизуализации. Поиск биомаркеров цереброваскулярных заболеваний является актуальной задачей хотя в настоящее время ни один отдельный или группа биомаркеров крови не были подтверждены клиническими испытаниями для прогнозирования инсульта или связанных с ним вторичных осложнений [9].

Очевидная связь между состоянием гиперкоагуляции и цереброваскулярными событиями подтолкнула к внедрению новых методов диагностики нарушений

гемостаза, разработке интегральных тестов и исследованиям тромбогенных микровезикул (МВ), которые могут рассматриваться в качестве прогностических биомаркеров тромбоза и цереброваскулярных заболеваний [10 -12].

2. МРТ МАРКЕРЫ МИКРО- И МАКРОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это современный метод лучевой диагностики, позволяющий максимально достоверно визуализировать структуры головного мозга и оценивать их повреждение при острой и хронической ишемии. Важнейшими морфологическими признаками сосудистой патологии, выявляемыми на МРТ с помощью стандартных импульсных последовательностей, являются: заместительная наружная и смешанная гидроцефалия, очаговое поражение белого вещества мозга дисциркуляторного характера (очаги глиоза и лакунарные кисты), наличие лейкоареоза (диффузного двустороннего поражения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества головного мозга). Данные МР-признаки рассматриваются исследователями цереброваскулярных заболеваний как маркеры дисциркуляторного процесса, с высокой достоверностью сигнализирующие о риске когнитивных нарушений (КН) и возможной инвалидизации пациента в будущем [13]. Лейкоареоз в виде диффузных участков повышенного по T2ВИ сигнала в белом веществе вокруг желудочков мозга является следствием изменений мелких пенетрирующих сосудов. Повторные эпизоды церебральных гипертензивных кризов сопровождаются поражением сосудистого эндотелия, вазогенным отеком мозга, транссудацией плазменных белков, что ведет к периваскулярному энцефалолизису.

Стандартную магнитно-резонансную томографию следует выполнять со следующим набором импульсных последовательностей (ИП):

- T2ВИ с использованием спинного эха – для оценки структур головного мозга, степени дифференцировки на серое и белое вещество;
- T1ВИ – для изучения морфологии головного мозга и визуализации кровоизлияний;
- TIRM (инверсия-восстановление) – для определения зон отека и диффузной атрофии вещества мозга, глиозных изменений;
- аксиальные T2ВИ и TIRM – для визуализации белого вещества

головного мозга, острых нарушений мозгового кровообращения, диффузного поражения белого вещества мозга, последствий лакунарных инфарктов и кистозно-глиозно-атрофических изменений;

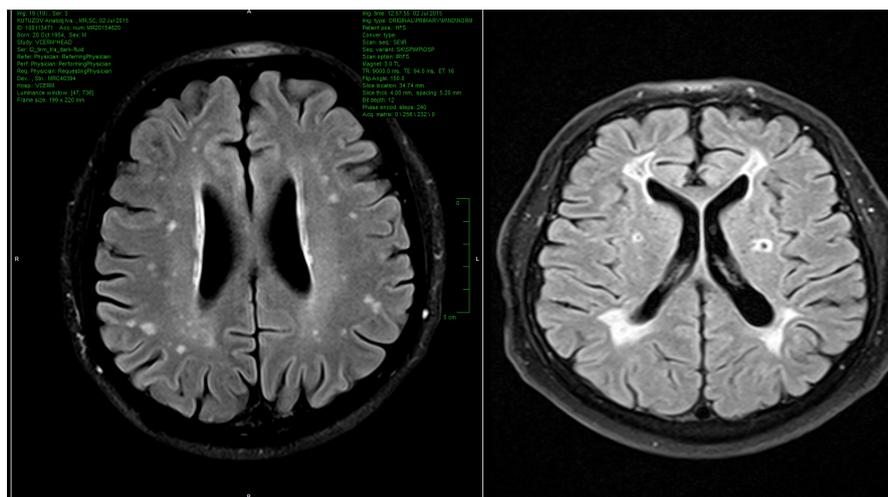
– T1ВИ, T2ВИ и TIRM ввиду хорошей контрастности между тканью мозга и ликвором для оценки степени кортикальной атрофии;

– последовательность SWI – для визуализации зон отложения гемосидерина, кальция и амилоида в базальных ядрах и вдоль крупных сосудов;

– диффузионно-взвешенные изображения – для диагностики острых нарушений мозгового кровообращения

Внутреннюю гидроцефалию оценивают по признакам расширения желудочковой системы мозга, наружную – при расширении конвексительных пространств больших полушарий мозга и борозд мозжечка, смешанную – при сочетании признаков внутренней и наружной гидроцефалии. Степень тяжести внутренней гидроцефалии оценивают по критериям, разработанным С.Б. Вавиловым, по показателям размеров расстояния между передними рогами, задними рогами боковых желудочков, ширины тел боковых желудочков, третьего и четвертого желудочков с расчетом индекса передних рогов (соотношение расстояния между передними рогами и бипариетальным размером).

Для сопоставимости данных, полученных различными исследователями степень выраженности поражения белого вещества головного мозга сосудистого генеза оценивают по шкале FAZEKAS, учитывая степень поражения субкортикального белого вещества (0 – отсутствие поражения, 1-единичные точечные очаги глиоза, 2 – множественные очаги глиоза, 2-3сливные субкортикальные очаги глиоза) и перивентрикулярного белого вещества (0 – отсутствие поражения, 1- лейкоареоз в виде «шапочек» около рогов боковых желудочков, 2- 3 сливные зоны поражения белого вещества около желудочков мозга) (Рис. 3).



А

Б

Рис. 3 Характерные макро-изменения белого вещества головного мозга сосудистого генеза

А – множественные очаги глиоза в белом субкортикальном веществе головного мозга

Б – лейкоареоз в виде «шапочек» вокруг желудочков и единичные лакуны

Однако, ученые указывают на сложность прогноза прогрессирования ДЭ при малом или умеренном количестве макроизменений, видимых на МРТ [14]. Данная схема может не обнаружить потенциально высокий риск развития осложнений ДЭ в виде, например, СКН, часто встречающихся на практике случаях у индивидуумов с небольшим количеством очагов и морфометрическими показателями ликворных пространств, незначительно отличающихся от нормы. В таком случае требуется дополнительные МР-методики диагностики риска прогрессирования ДЭ, нацеленные на выявление скрытых микроструктурных процессов в белом веществе головного мозга на стадиях, когда макроморфологические изменения не выражены. Такой методикой, дополняющей общее исследование, является диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) (Рис.4).

В современном мире ДТ-МРТ часто применяется как новый метод структурной визуализации, дополняющий рутинную МРТ. Этот метод позволяет производить количественную оценку состояния проводящих путей головного мозга (трактов) с помощью определения диффузионных коэффициентов. ДТ-МРТ применяют для определения анизотропного (направленного) движения молекул

воды в тканях и вычисления степени направленности диффузионного тензора, позволяя получить данные о величине анизотропии и направлениях диффузии в каждом объемном элементе трехмерного изображения.

Наиболее важным количественным параметром является коэффициент фракционной анизотропии (КФА). При его измерении появляется возможность обнаружения микроструктурных нарушений проводящих путей, невидимых с помощью стандартных импульсных последовательностей при МРТ. Диффузионно-тензорная визуализация при хроническом сосудистом поражении обнаруживала снижение КФА у пациентов с ДЭ в трактах неокортекса, мозолистом теле и базальных ядрах [15-16]. Числовые значения анизотропии в белых волокнах путей, ответственных за когнитивную функцию, четко коррелируют с когнитивным статусом и не всегда сопоставимы с макроморфологией, видимой при стандартной МРТ. Учитывая задачу выявления группы риска развития цереброваскулярной патологии головного мозга, использование методики ДТ-МРТ имеет принципиальное значение.

При выполнении диффузионно-тензорной МРТ используют импульсную последовательность DTI с измерением диффузии в 12 направлениях с параметрами: TR = 4200 мс, TE = 109 мс, FOV = 230 × 230 мм, толщина среза – 4 мм, количество срезов – 25, длительность исследования – 3 мин 59 с. (программное обеспечение приложения Neuro 3D рабочей станции Syngo Imaging XS, Siemens). (Рис. 4).

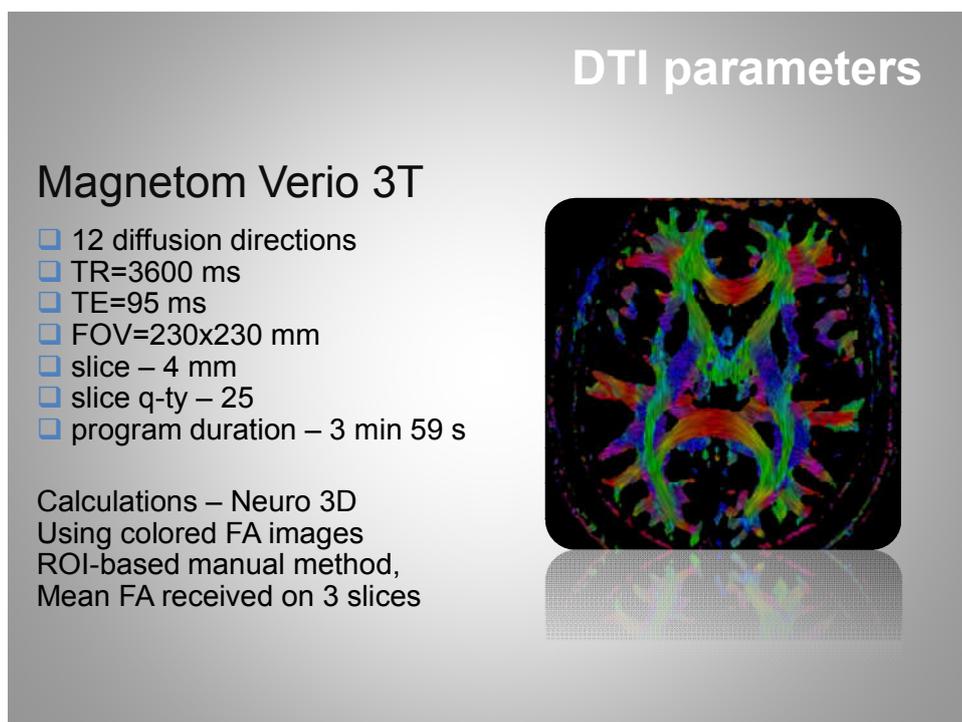


Рис. 4. Диффузионно-тензорная МРТ - новый метод структурной визуализации проводящих путей головного мозга.

Измерение КФА проводят билатерально в различных зонах интереса – ROI (Region of Interest), включающих основные пучки проводящих путей белого вещества и таламус. Целесообразно исследовать следующие области (12 ROI): верхний продольный пучок, лучистый венец, отделы внутренней капсулы и мозолистого тела, нижний продольный пучок, нижний лобно-затылочный пучок, таламус, ножки мозга, Варолиев мост. (рис.5) Выделение ROI производят мануальным методом, в соответствии с МРТ-атласом трактов белого вещества. Для большей точности проводят несколько измерений на смежных срезах и из них рассчитывали среднее значение. В трактах вытянутой формы используют методику Freehand ROI (свободное контурирование регионов интереса, или же его разновидность – контурирование цветовых максимумов по руслу тракта), которая, по мнению большинства ученых, более устойчива и отличается высокой воспроизводимостью в протяженных волокнах (внутренняя капсула, нижний лобно-затылочный пучок). Методику с использованием опции Circular (аппроксимации круглыми отметками), используют для округлых или приближенных по форме к кругу ROI – таких, как таламус или нижний

продольный пучок в аксиальной проекции.

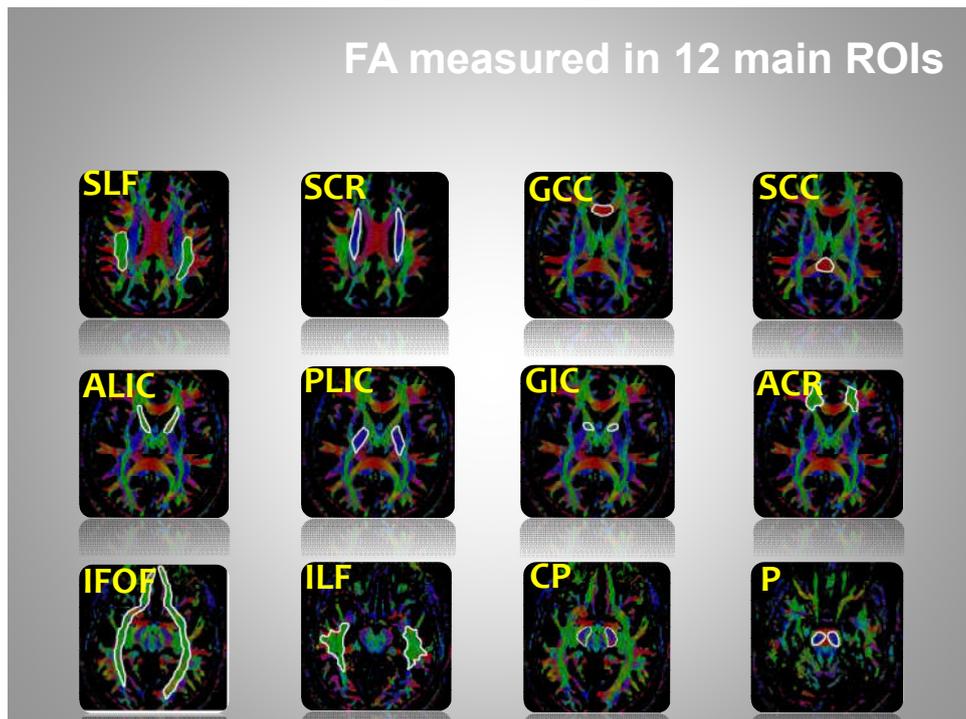


Рис. 5. Измерение КФА в 12 основных зонах интереса - ROI.

3. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Гемостаз - это сложный процесс, включающий адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию, образование тромбоцитарной пробки (агрегации), формирование фибриновой сети для стабилизации пробки, ретракцию сгустка и, наконец, фибринолиз. На протяжении многих десятилетий разрабатывались различные тесты и устройства для оценки свертываемости крови и функции тромбоцитов *in vitro*. Хотя эти тесты предоставляют полезную информацию о состоянии свертывания или функции тромбоцитов, они ограничены с точки зрения их способности прогнозировать тромботический риск в клинических условиях, отчасти потому, что они не включают в себя многие из ключевых факторов контроля гемостаза, которые существуют *in vivo*.

Тромбоз - это "гемостаз в неправильном месте", и все больше доказательств того, что гемостатические факторы связаны с повышенным риском атеротромботических событий. Для диагностики риска тромботических осложнений используют следующие параметры оценки системы свертывания крови.

Фибриноген. Повышение уровня фибриногена в плазме крови ассоциировано с повышением риска развития ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических артерий, а также с сосудистой и несосудистой смертностью. Выявлена положительная корреляция между уровнем фибриногена и выраженностью лейкоареоза [18]. Фибриноген является одним из основных детерминантов вязкости плазмы. Таким образом, более высокий уровень фибриногена у пациентов может усугублять цереброваскулярную дисфункцию через гемореологические нарушения, индуцируя состояние гиперкоагуляции. Однако, как и в случае с другими маркерами гемостаза (и воспаления), дополнительная прогностическая ценность фибриногена невелика.

Продолжающиеся исследования активационных маркеров свертывания

крови (например, Д-димер фибрина), могут обеспечить дополнительную прогностическую ценность для атеротромботических событий. Однако в настоящее время нет достаточной доказательной базы для их рутинного применения при прогнозировании [17].

Фактор VIII относится к неферментативным факторам свертывания, одновременно является белком острой фазы воспаления, т.е. его концентрация растет при любом воспалительном процессе. Фактор VIII легко разрушают ферменты плазмы, поэтому в кровяном русле он циркулирует с фактором Виллебранда. При контакте с отрицательно заряженной поверхностью фосфолипидов (при нарушении целостности эндотелия) фактор VIII высвобождается от переносчика и под влиянием тромбина переходит в активную форму. Активность фактора определяется в модифицированном тесте АЧТВ. Плазма пациента разводится и добавляется плазма, дефицитная по фактору VIII, время свертывания становится удлиненным, коррекция времени АЧТВ пропорциональна концентрации фактора в плазме.

Определение показателей плазменного звена гемостаза фибриногена и фактора VIII выполняли на анализаторе гемокоагуляции ACL Top (фирма – производитель: Instrumentation Laboratory, Италия) с использованием наборов реагентов фирмы Instrumentation Laboratory.

PAI-1 (ингибитор активации плазминогена I типа) является прокоагулянтной, провоспалительной и профибротической молекулой. PAI-1 часто экспрессируется в поврежденных тканях, включая миокард и головной мозг, и соотношение PAI-1/активатор плазминогена ткани (tPA) указывает на фибринолитический баланс пациента, который может свидетельствовать о риске тромбоза. PAI-1 инактивирует действие активаторов плазминогена. Повышенный уровень PAI-1 отмечается при тромбозах, раке, болезнях печени, при инфаркте миокарда и ССЗ.

Определение концентрации PAI-1 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PAI-1 Antigen Elisa производства фирмы Technozym (Австрия). Оптическую плотность

растворов в лунках измеряли на универсальном счетчике для планшет Wallac 1420 Victor. Для построения стандартной кривой и расчета результатов использовали программу MultiCulc, входящую в пакет программ по представлению и обработке результатов к анализатору Wallac 1420 Victor.

Фактор фон Виллебранда (vWF). В последние годы все большее внимание уделяется патогенной роли vWF в развитии ишемического инсульта и цереброваскулярных заболеваний [19]. vWF-это мультимерный гликопротеин плазмы, который рекрутирует тромбоциты в местах повреждения сосудов и тем самым способствует тромбозу и гемостазу. Рекрутируя лейкоциты, vWF также способствует воспалению, создавая таким образом тромбо-воспалительную среду. Увеличивается количество клинических данных, демонстрирующих четкую ассоциацию между высоким уровнем vWF и цереброваскулярными заболеваниями.

Определение vWF выполняли на анализаторе гемокоагуляции ACLTop (фирма – производитель: Instrumentation Laboratory, Италия) с использованием наборов реагентов фирмы Instrumentation Laboratory.

Тромбодинамика. Интегральный потенциал свертывающей системы крови оценивают с помощью глобальных тестов гемостаза одним из которых является метод тромбодинамики. Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. В основе метода лежит представление о том, что в живом организме свертывание происходит локально, в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих молекулы тканевого фактора.

Тест реализуется с помощью лабораторно диагностической системы «Регистратор тромбодинамики». Предварительно подготовленные образцы плазмы крови помещаются в каналы специальной измерительной кюветы, в которую вводится вставка-активатор с нанесенным покрытием, содержащим тканевой фактор, это имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда.

Как только плазма соприкасается с тканевым фактором, запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Процесс возникновения и роста сгустка регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течении 30 минут. Полученная серия фотоизображений показывает, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени.

Кроме роста основного сгустка от вставки-активатора может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объеме плазмы крови, не контактирующей с активирующей поверхностью вставки (Рис. 6).



Рис. 6. Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы.

Основными параметрами тромбодинамики являются:

T_{lag} (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.

V (мкм/мин) - скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста. Если из-за

интенсивного образования спонтанных сгустков параметр не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается на 5 минутном интервале, предшествующим началу образования спонтанных сгустков. Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина. Чувствителен к концентрации микровезикул.

T_{sp} (мин) - время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Дополнительные параметры тромбодинамики:

V_i (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2-6 минут после начала роста сгустка. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию внешнего и внутреннего пути свертывания.

V_{st} (мкм/мин) - стационарная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков совпадает со скоростью V . При интенсивном образовании спонтанных сгустков не рассчитывается. Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина. Чувствителен к концентрации микровезикул.

CS (мкм) - размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта плазмы со вставкой-активатором. Интегральная характеристика работы плазменного звена свертывания.

D (усл.ед.) - плотность сгустка. Оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком, пропорционален плотности фибриновой сети. Характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII (Рис. 7).

Исследование тромбодинамики проводили на образцах свежей цитратной, свободной от тромбоцитов плазме, полученной в результате центрифугирования в два этапа:

- 1 – центрифугирование первичной пробирки при 1600g в течении 15 минут
 - 2- центрифугирование плазмы свободной от тромбоцитов при 10000g в течении 5 минут
- Исследования проводили не позднее 3 часов после получения плазмы.

В результате исследования, сопоставление полученных результатов с референтными показателями позволяет дифференцировать состояния гипокоагуляции и гиперкоагуляции (Рис.7).



Рис. 7. Диагностика состояния плазменного гемостаза в тесте Тромбодинамика.

В процессе формирования гемостатической пробки активизируются механизмы, направленные на ограничение роста сгустка, постепенное растворении тромба и создание условий для нормального кровообращения. Осуществляется эта функция благодаря системе фибринолиза, которая, также как и система свертывания, является многокомпонентной протеолитической системой, в состав которой входят активаторы, ингибиторы и конечный фермент.

Плазминоген – неактивный предшественник пламина, основного компонента фибринолитической системы. Снижение уровня плазминогена ассоциировано с возникновением венозных тромбозов. Плазма пациентов, содержащая плазминоген, инкубируется со стрептокиназным реагентом в присутствии фибриногена. Избыток стрептокиназы активирует плазминоген. Комплекс активного плазминогена со стрептокиназой расщепляет хромогенный субстрат, высвобождая паранитроанилин. Поглощение света прямо пропорционально уровню плазминогена в тестируемом образце.

Альфа-2-антиплазмин. Ингибитор пламина (альфа-2-антиплазмин) – главный быстродействующий ингибитор фибринолитической системы. В физиологических условиях быстро инактивирует плазмин, образуя неактивные комплексы, имеет высокое сродство к пламину, взаимодействует с ним, удаляя свободный плазмин из системы циркуляции. Плазма пациента, содержащая ингибитор пламина, инкубируется с реагентом пламина в присутствии метиламина. Остаточная активность пламина измеряется по расщеплению хромогенного субстрата с высвобождением паранитроанилина. Поглощение света обратно пропорционально уровню ингибитора пламина в тестируемом образце.

Определение показателей фибринолиза выполняли на анализаторе гемокоагуляции ACLTop (фирма – производитель: Instrumentation Laboratory, Италия) с использованием наборов реагентов фирмы Instrumentation Laboratory.

XII-а зависимый фибринолиз. Тест XII-а зависимый фибринолиз является базовым методом и предназначен для исследования системы фибринолиза, позволяющим оценить состояние внутренних и внешних механизмов активации плазминогена, образования пламина и лизиса фибринового сгустка. Тест основан на измерении полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови при осаждении в кислой среде и содержащей факторы свертывания и фибринолиза. Из плазмы выделяют эуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген, факторы свертывания и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении к этой фракции хлористого кальция образуется

сгусток фибрина, который затем лизируется плазмином. Реакция активируется фактором XII-а. Время от момента образования сгустка до его растворения выражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови.

Микровезикулы (МВ). Клетки могут выделять различные типы мембранных везикул, включая экзосомы, микровезикулы, и микрочастицы; они все вместе называются экстрацеллюлярными микровезикулами (МВ). МВ заключены в липидный бислой и содержат различные макромолекулярные компоненты, включая РНК, функционально активные белки, последовательности ДНК, липиды и полисахариды.

Хотя МВ впервые были описаны, как «клеточные обломки», которые, как полагали, не имеют биологического значения, недавние исследования подтвердили, что МВ эндотелиального и другого происхождения являются биологическими эффекторами воспаления, повреждения сосудов, ангиогенеза и тромбоза [10-12]. От 70 до 90 % всех циркулирующих МВ в периферической крови здоровых лиц происходят из тромбоцитов. Однако, отмечены подъемы всех видов МВ при многих сосудистых заболеваниях. В частности, эндотелий-производные МВ представляют собой относительно небольшое (5-15 %), но очень важное подмножество всех циркулирующих микрочастиц. Новые представления об эндотелиальной дисфункции и изменениях в ангиогенезе появляются в результате изучения сосудистых МВ, особенно эндотелиальных МВ.

Адаптивный ответ на гипоксический стресс в значительной степени зависит от межклеточной коммуникации, в которую вовлечены МВ. Авторы недавних исследований сообщают о повышении уровня циркулирующих МВ у пациентов с нарушениями, связанными с гипоксией, такими как инфаркт миокарда и инсульт, что указывает на роль МВ в качестве биомаркеров в этих патофизиологических состояниях.

Для выявления наличия тромбоцитарных микровезикул исследование теста тромбодинамики проводили повторно после дополнительного центрифугирования в тех пробах, в которых определялись спонтанные сгустки.

Связь между состоянием гиперкоагуляции и цереброваскулярными событиями подтолкнула к исследованиям тромбогенных, происходящих из тромбоцитов МВ (ТМВ), которые вовлечены в основную патологию и как прогностические биомаркеры тромбоза.

Следует продолжить изучение использования МВ в качестве биомаркеров, поскольку было установлено, что их повышенный уровень в системном кровотоке коррелирует с клиническим исходом при ряде патологических состояний, связанных с гипоксией.

4. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ

Обследование сотрудников МЧС России проводилось во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. В 2019 г. было обследовано 55 сотрудников МЧС России, все мужчины в возрасте от 31 до 65 лет (средний возраст $47,6 \pm 7,7$ лет). Старше 55 лет было 9 человек (16 %). Большая часть сотрудников МЧС России (47 человек - 85,5 %) имели избыточный вес (ИМТ > 25), 40 % из которых с ожирением 1 степени (ИМТ 30-35) и по 2 % - с ожирением 2 и 3 степени. Повышенную окружность талии (более 94 см) имели 77 % сотрудников МЧС, при этом 46 % - с высоким риском для здоровья. Выявлена высокая распространенность артериальной гипертензии в обследованной группе (66 %). У 13 (24 %) ГБ 1 степени, у 16 (29 %) – 2 степени и у 2-х пациентов – 3 степени. Асимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 16 (29 %) пациентов, во всех случаях гемодинамически незначимый. Инсульты в анамнезе были у 1 пациента, ИБС диагностирована у 2-х обследованных. На основании комплексного клинко-лабораторного-инструментального обследования определяли выраженность хронической ишемии головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии диагностирована у 30 (55 %) обследованных, ДЭ 2 стадии – у 8 (15 %).

Таким образом, обследованная группа сотрудников МЧС характеризовалась высокой распространенностью избыточной массы тела, гипертонической болезни и хронической ишемии головного мозга.

Исходя из представлений о значимой роли профессионального стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии, проводился детальный анализ особенностей труда.

В обследованной группе стаж работы в МЧС варьировал от 1 года до 30 лет, в основном с дневным графиком труда.

По результатам анкетирования, количество выходных дней в месяц не соответствовало нормативным данным у 79 % опрошенных сотрудников МЧС России, среди которых у 42 % выходных дней не было, либо было не более 4 в

месяц.

Увеличение продолжительности рабочего дня отмечают 40 (79 %) сотрудников МЧС России, среди которых у 40 % - рабочий день был 12 и более часов.

Ночные выезды и ночные звонки, при дневном графике труда отмечали (11) 21 % и (26) 50 % специалистов МЧС России соответственно (рис.8).

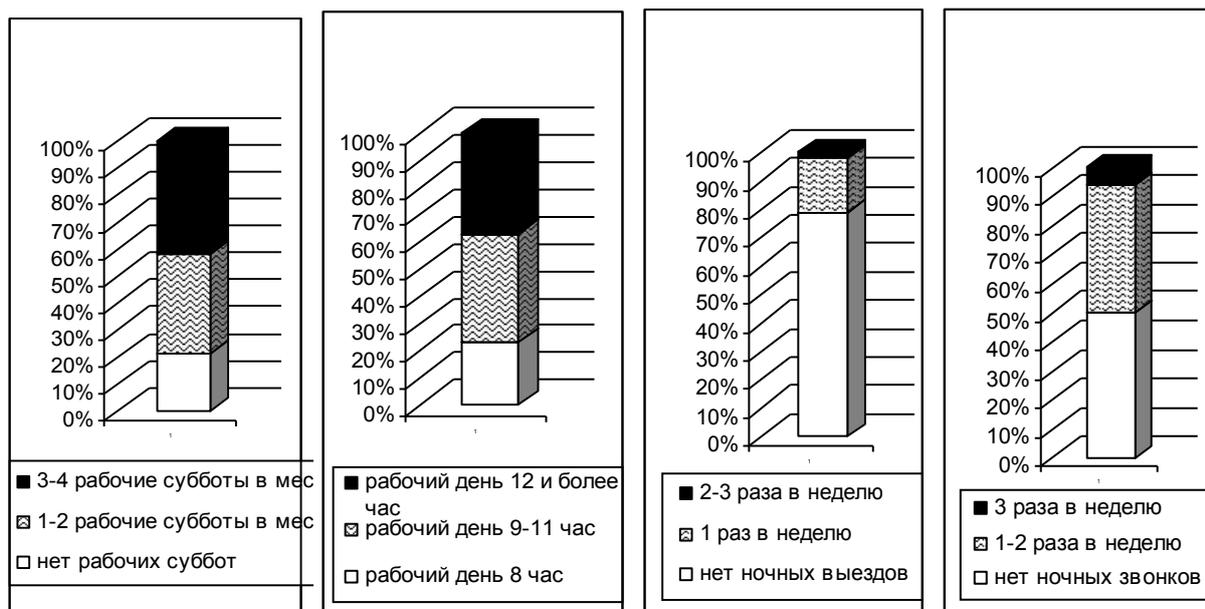


Рис. 8. Характер труда в группе сотрудников МЧС России (n=55)

Одновременную нагрузку ненормированным графиком труда в виде увеличения рабочей недели и рабочего дня отмечают 15 (29 %) обследованных сотрудников МЧС. Тот же ненормированный график труда дополнительно с ночными звонками и/или ночными выездами отмечают 21 человек (40 %). Ночные выезды, в основном, касаются чрезвычайных ситуаций, либо селекторных совещаний.

Из-за отдаленности объекта от Москвы и разницы во времени, большинству руководителей МЧС России регионов необходимо присутствовать на селекторном совещании, которые проводятся в вечернее или ночное время.

Изменение характера труда за последние 1 – 5 лет отмечают 11 (21 %) сотрудников МЧС. В основном изменения характеризуются увеличением рабочей недели и рабочего дня из-за сокращений персонала.

Обследованная когорта сотрудников МЧС характеризовалась высокой напряженностью труда, ненормированным рабочим днем, необходимостью работать с ночное время.

Характеристика когнитивной и эмоциональной сферы.

Всем сотрудникам МЧС России, проходившим обследование во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины, исследовали когнитивные функции и эмоционально-волевые качества.

Обследование когнитивных функций проводили с помощью скрининговой шкалы МОСА, тестов на внимание, память, мышление, речь, пространственного восприятия и исполнительных функций.

По данным тестирования, у всех специалистов МЧС России, высшие психические функции сохранены (табл.1).

Таблица 1

Характеристика когнитивных способностей у сотрудников МЧС России (n = 52)

Тест, когнитивная функция	Среднее значение (M ± m)	Значение нормы
МОСА	29,0 ± 0,1	26 – 30
Объем внимания	6,3 ± 0,1	≥ 5
Концентрация внимания	1,1 ± 0,2	< 4
Коэффициент работоспособности	0,94 ± 0,01	0,8 – 1,0
Психомоторный темп	16,4 ± 0,5	12 – 15
Память слухоречевая	9,1 ± 0,2	10
Исполнительные функции	5,0 ± 0,0	5
Пространственное восприятие	10,0 ± 0,0	10
Фонетическая речевая активность	17,7 ± 0,8	12 – 16
Семантическая речевая активность	23,9 ± 0,8	15 – 22
Вербальное мышление	15,6 ± 0,2	17
Абстрактное мышление	2,0 ± 0,0	2

Средние значения по большинству шкал находятся в пределах средних нормативных величин, либо имеют высокие показатели. Имеется снижение слухоречевой памяти и вербального мышления.

Выявленное снижение слухоречевой памяти у 26 (50 %) специалистов МЧС России полностью компенсируется семантической подсказкой, что может указывать на начальные сосудистые проявления. Выявленного снижения памяти не зарегистрировано, в основном мнестические нарушения наблюдаются в виде легкой дисфункции (27 %).

Вербальное мышление характеризуется легким снижением уровня обобщения у 34 (65 %) сотрудников МЧС России.

По скрининговой шкале МОСА все сотрудники МЧС России набрали 26-30 баллов, что соответствует нормативным данным (средний балл $29 \pm 1,1$). Максимальный балл набрали 23 (44 %) специалиста МЧС России.

Объем внимания практически у всех специалистов МЧС России находится в пределах нормы (98 %). Только у одного пациента объем внимания немного снижен и у 11 человек (21 %) объем внимания находится на нижней границе нормы. Высокий объем внимания зафиксирован у 2 (4 %) пациентов.

Концентрация внимания у большинства сотрудников МЧС России не нарушена (94 %), причем у 50 % специалистов отмечается высокий уровень концентрации (рис. 2).

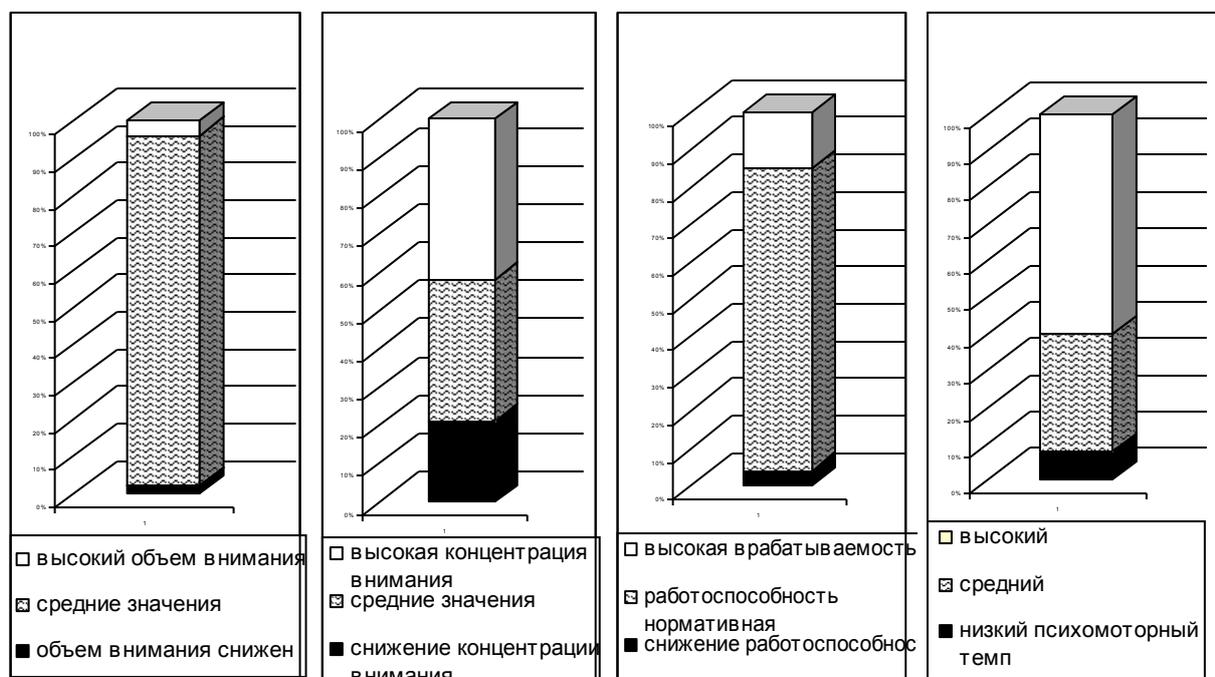


Рис. 9. Характеристика параметров внимания у сотрудников МЧС России

У большинства сотрудников МЧС России зарегистрирована хорошая вработываемость в работу и высокий темп деятельности. Только у 2 (4 %) пациентов была снижена работоспособность и у 4 (8 %) снижен психомоторный темп (рис. 9).

У всех обследованных специалистов МЧС отмечаются сохраненные исполнительные функции и пространственное восприятие.

По сравнению с нормативными показателями выявлено снижение фонетической и семантической речевой активности у 8 (15 %) и 3 (6 %) сотрудников МЧС России. Однако большая часть данной группы характеризуется высоким уровнем речевой активности (фонетическая - 66 %, семантическая – 61 %).

Изучая эмоциональную сферу, всем сотрудникам МЧС России проводили исследование на наличие тревоги и депрессии. В данной группе эмоциональный фон практически не нарушен (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика эмоционально-волевой сферы в группе сотрудников МЧС России (n = 52)

Эмоциональная сфера	Среднее значение (M ± m)	Значение нормы
Тревожность (баллы)	3,7 ± 0,5	< 8
Депрессия (баллы)	2,7 ± 0,4	< 8

Тревожность повышена у 5 (10 %) пациентов, проявляющаяся начальной симптоматикой. Признаки депрессивного состояния имеются у 1 (2 %) сотрудника МЧС России, субклинически выраженные.

Тревожное и депрессивное состояние характеризуется нарушениями сна.

С помощью Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна выявили жалобы на нарушения сна у 20 (38 %) сотрудников МЧС России.

Для выделения факторов влияющих на снижение когнитивных функций был проведен корреляционный анализ (табл. 3).

Корреляционные связи когнитивных функций с эмоционально-волевыми нарушениями и нарушениями сна у сотрудников МЧС России

Показатель	Тревога	Депрессия	Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна
МОСА	-0,322	-0,329	-0,262
Слухоречевая память	-0,396	-0,283	-0,295
Объем внимания			0,379
Концентрация внимания			
Коэффициент работоспособности	0,313	0,277	
Психомоторный темп			
Вербальное мышление	-0,231	-0,254	-0,498
Фонетическая речевая активность			
Семантическая речевая активность		-0,269	

Примечание: в таблице приведены значения при $p < 0,05$.

При наличии тревоги и/или депрессии снижается уровень слухоречевой памяти, работоспособности, вербального мышления.

Корреляционный анализ показывает, что при наличии жалоб на нарушения сна снижается еще и объем внимания.

При выявлении корреляционных связей когнитивных функций с характером труда, имеется связь наличия рабочих суббот со снижением концентрации внимания ($r = -0,278$, при $p < 0,05$).

Таким образом, сотрудники МЧС России характеризуются сохранными высшими психическими функциями, с проявлением легкого мнестического дефекта, компенсируемого семантической подсказкой, и снижением уровня

обобщения, что может указывать на начальные сосудистые нарушения.

Когнитивные функции характеризуются в основном средним объемом внимания (у 75 %), средней и высокой концентрацией внимания (92 %), высоким темпом деятельности (92 %) и уровнем речевой активности, сохранностью исполнительных функций и пространственного восприятия, в основном, ровным эмоциональным фоном.

Сотрудники МЧС характеризовались незначительными изменениями когнитивной сферы в виде снижения объема внимания, слухоречевой памяти и вербального мышления которые коррелировали с выраженностью нарушений сна.

Результаты оценки выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий.

Диагностику атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий проводили с помощью дуплексного сканирования. Наличие атеросклеротических бляшек в устье ВСА выявлено у 16 (29 %) обследованных. Степень стенозирования сонных артерий варьировала в диапазоне 20-40%. Стенозирования интракраниальных артерий выявлено не было. Сопоставление выявленных изменений с показателями гемостаза показало наличие значимой связи. В группе пациентов с нарушением гемостаза распространенность АС и степень стенозирования сосудов были выше ($p < 0,01$ и $p < 0,03$ соответственно).

Результаты оценки выраженности сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ.

Среди обследованных сотрудников МЧС только у 1 пациента выявлены последствия перенесенного ранее лакунарного инсульта. Оценка выраженности поражения белого вещества головного мозга вследствие патологии сосудов малого диаметра диагностирована по результатам стандартной МРТ только в 13 (24 %) случаях. Эти изменения были в виде мелких очагов глиоза в количестве от 5 до 30 и соответствовали градации по шкале Fazekas 1 степени в 9 случаях и Fazekas 2 степени в 4 случаях, с преимущественным поражением субкортикальных структур.

Результаты лабораторного исследования.

Анализ данных исследования системы гемостаза показал, что почти у половины обследованных лиц были выявлены повышенные уровни маркеров гиперкоагуляционных состояний. Так, у 26 человек из 55 (47,2 %) фактор VIII был выше верхней границы референтного интервала, фактор Виллебранда был повышен у 34 пациентов (61,8 %). Повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), свидетельствующий об угнетении фибринолиза, был выявлен у 28 человек (52,7 %). При этом только у 7 человек из 55 был снижен фибринолиз по данным содержания плазминогена и активности XIIa-зависимого фибринолиза. Скорость образования сгустка (V) в интегральном тесте оценки гемостаза – тромбодинамика, была повышена у 15 человек из 55 (27,3 %).

Спонтанные сгустки в пределах 30 мин измерения формировались только у 7 пациентов из 55. После дополнительного центрифугирования и проведения повторного теста тромбодинамики спонтанные сгустки не образовывались, что свидетельствовало о наличии у данных пациентов микровезикул, образование которых активирует систему плазменного гемостаза.

Сопоставления выявленных начальных изменений когнитивной сферы и макро- и микроизменений головного мозга с лабораторными показателями гемостаза выявили ряд корреляций. При увеличении очагов глиоза отмечалось снижение психомоторного темпа ($r=-0,375$ $p<0,01$) и объема внимания ($r=-0,302$ $p<0,05$). Степень поражения белого вещества по шкале FAZEKAS коррелировала со снижением объема памяти ($r=-0,353$ $p<0,01$) и снижением психомоторного темпа ($r=-0,289$ $p<0,05$). Выраженность макроскопического поражения головного мозга (количество очагов глиоза, их размеры, выраженность лейкоареоза) коррелировала с уровнем фибриногена, временем появления спонтанных сгустков в тесте тромбодинамика, фактором VIII. Анализ выраженности микроструктурного поражения белого вещества головного мозга по результатам трактографии показал, что нарушения гемостаза были более выражены при снижении фракционной анизотропии в мозолистом теле ($p<0,05$).

Распространенность нарушений гемостаза в обследованной группе была выше, чем нарушения макро- и микро-структурного поражения головного мозга, что позволяет рассматривать изучаемые показатели в качестве доклинических биомаркеров сосудистого поражения головного мозга.

5. ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Комплексное обследование сотрудников МЧС в возрасте $47,6 \pm 7,7$ выявило высокую распространенность АГ (66%), наличие атеросклеротического поражения сонных артерий у 29 % и высокую стрессовую нагрузку на работе у 79 %. Эти изменения могут рассматриваться как основные факторы риска развития цереброваскулярной патологии в обследованной группе. Основным клиническим проявлением хронической прогрессирующей ишемии головного мозга являются когнитивные нарушения. В обследованной группе сотрудников МЧС не было выявлено значимых когнитивных нарушений, однако незначительные изменения в виде снижения психомоторного темпа, объема внимания и слухоречевой памяти коррелировали с выраженностью морфологических изменений по данным МРТ и некоторыми показателями гемостаза. Легкие и умеренные изменения субкортикального белого вещества головного мозга отмечены у 24 %. Комплексная лабораторная диагностика выявила маркеры гиперкоагуляционных состояний и эндотелиальной дисфункции более чем у половины обследованных. Распространенность нарушений гемостаза в обследованной группе была выше, чем нарушения макро- и микро-структурного поражения головного мозга, что позволяет рассматривать изучаемые показатели в качестве доклинических биомаркеров сосудистого поражения головного мозга.

Обследованная когорта характеризовалась наличием факторов риска (АГ, атеросклероз, хронический профессиональный стресс) и нарушениями гемостаза, которые в большинстве случаев еще не реализовались в морфологическое и функциональное повреждение головного мозга. Выявленные зависимости между наличием атеросклероза и артериальной гипертензии с одной стороны и наличием нарушением гемостаза с другой, говорят о взаимосвязанности этих параметров. Эндотелиальная дисфункция рассматривается в настоящее время в качестве связанного и потенциально важного пути, через который психосоциальный стресс реализует свое патологическое действие на сосуды. Сосудистый эндотелий участвует в многочисленных значимых функциях, включая поддержание сосудистого гомеостаза, регуляцию сосудистого тонуса,

контроль свертывания крови через продукцию факторов, активирующих тромбоциты и фибринолитическую систему, производя цитокины и молекулы адгезии, которые регулируют и направляют воспалительный процесс. Выявленное в нашем исследовании значительное распространение нарушений гемостаза можно рассматривать как результат стресс индуцированного повреждения эндотелия. Результаты проведенного исследования позволяют предлагать использовать фактор Виллебранда – маркер повреждения эндотелия, фактор VIII и скорость образования сгустка в тесте тромбодинамика, как показатели гиперкоагуляционного синдрома, PAI-1 – маркер замедления фибринолиза. Своевременная коррекция этих параметров, наряду с адекватным лечением гипертонической болезни и атеросклероза позволит предотвратить развитие острой и хронической ишемии головного мозга.

Полученные данные являются обоснованием подбора персонализированной терапии и профилактики цереброваскулярных заболеваний. Выявленные нарушения гемостаза не позволяют на данном этапе рекомендовать назначение стандартной антитромботической терапии (антиагреганты и антикоагулянты), так как показания к назначению данной терапии строго регламентированы и эти препараты не могут быть использованы в качестве первичной профилактики при отсутствии ИБС, перенесенных инсультов или инфарктов, наличия гемодинамически значимого стенозирующего поражения артерий или фибрилляции предсердий. Наличие в обследованной группе начальных проявлений атеросклероза в виде гемодинамически незначимого стенозирования артерий, избыточной массы тела и связи этих изменений с выявленными нарушениями гемостаза позволяют рекомендовать обязательное назначение статинов в адекватной дозе. Следует подчеркнуть, что назначение статинов в этом случае будет направлено не только на снижение уровня ХС ЛПНП, но и на улучшение состояния эндотелия и нормализацию гемостаза, так как статины оказывают вазопротективный холестерол-независимый эффект выражающийся в нормализации функций эндотелия и цереброваскулярной реактивности. Целесообразно назначение курсовой терапии препаратов комплексного

антиоксидантного, противовоспалительного, ангиопротекторного действия к числу которых относятся препараты янтарной кислоты (мексидол, цитофлавин), экстракт Гинкго Билобы и диосмин.

Учитывая значимую роль хронического стресса в развитии повреждения эндотелия и нарушении гемостаза, немедикаментозное лечение, заключающееся в нормализации режима труда и отдыха, цикла «сон-бодрствование», санаторно-курортное лечение должны использоваться при выявлении нарушений гемостаза и дисфункции эндотелия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В методических рекомендациях представлены данные об особенностях развития цереброваскулярной патологии у сотрудников МЧС России, роли напряженного характера труда и высокого уровня профессионального стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза как основы микрососудистого поражения головного мозга.

Представлены данные о современных методах нейровизуализации, подробно изложены МРТ маркеры сосудистого поражения головного мозга. Особое внимание уделено лабораторной диагностике гиперкоагуляции, как значимого прогностического фактора развития сосудистого поражения головного мозга. Результаты проведенного исследования позволяют предлагать комплексный подход исследования гемостаза, включающий фактор Виллебранда - маркер повреждения эндотелия, фактор VIII и скорость образования сгустка в тесте тромбодинамика, как показатели гиперкоагуляционного синдрома, PAI-1 как маркер замедления фибринолиза. Своевременная коррекция этих параметров, наряду с адекватным лечением гипертонической болезни и атеросклероза позволит предотвратить развитие острой и хронической ишемии головного мозга.

Учитывая значимую роль хронического стресса в развитии повреждения эндотелия и нарушений гемостаза, которые имеют место уже на доклиническом этапе развития цереброваскулярной патологии, обосновывается необходимость комплексных профилактических мероприятий включающих сочетание медикаментозного и немедикаментозного лечения: использование антиоксидантов, препаратов нормализующих состояние эндотелия, статинов, нормализации режима труда и отдыха, цикла «сон-бодрствование», санаторно-курортное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grigsby J, Kaye K, Shertterly SM et al. Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among elderly // *Neuroepidemiology* 2002; 21:213-20.
2. Zhou D, Meng R, Li SJ, et al .Advances in chronic cerebral circulation insufficiency // *CNS Neurosci Ther.* 2018 Jan;24(1):5-17.
3. Wardlaw, J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *The Lancet Neurology.* – 2013. – V. 12. – №. 8. – P. 822-838 .
4. Janes F, Cifù A, Pessa ME et al . ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease // *Sci Rep.* 2019 Oct 2 ;9(1):14207.
5. Kang MY1, Park H, Seo JC. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies // *Occup Environ Med.* 2012 May;54(5):532-7.
6. Hansel A, Hong S, Camara RJ, von Kanel R . Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35: 115-121.
7. Mausbach BT, Chattillion E, Roepke SK, et al. A longitudinal analysis of the relations among stress, depressive symptoms, leisure satisfaction, and endothelial function in caregivers. *Health Psychol* 2012; 31: 433-440.
8. Wiegertjes K, Ter Telgte A, Oliveira PB et al. The role of small diffusion-weighted imaging lesions in cerebral small vessel disease // *Neurology.*2019.Oct.22;93(17):e1627-e1634.
9. Datta A, Chen CP, Sze SK. Discovery of prognostic biomarker candidates of lacunar infarction by quantitative proteomics of microvesicles enriched plasma // *PLoS One.* 2014 Apr 21;9(4):e94663.
10. Lee YJ, Jy W, Horstman LL et al. Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts, and multiinfarct dementias // *Thromb Res* 1993 ; 72: 295 – 304 .
11. Kuriyama N, Nagakane Y, Hosomi A et al. Evaluation of factors associated

with elevated levels of platelet derived microparticles in the acute phase of cerebral infarction // Clin Appl Thromb Hemost 2010 ; 16: 26-32 .

12. Pawelczyk M, Baj Z, Chmielewski H, Kaczorowska B, Klimek A. The influence of hyperlipidemia on platelet activity markers in patients after ischemic stroke // Cerebrovasc Dis 2009 ; 27: 131 – 7 .

13. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease // Stroke Vasc Neurol. – 2016. – Vol. 1(3). – P. 83-92. – doi:10.1136/svn-2016-000035.

14. Poggesi A., Gouw A., van der Flier W., [et al.]. Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study // J Neurol. – 2014. – Vol. 261(6). – P. 1160-1169. – doi:10.1007/s00415-014-7332-9.

15. Borroni B., Grassi M., Premi E. [et al.]. Neuroanatomical correlates of behavioural phenotypes in behavioural variant of frontotemporal dementia // Behav Brain Res. – 2012. – Vol. 235(2). – P. 124-129.

16. Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Тихомирова О.В., Китайгородская Е.В. Диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии в оценке риска когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной патологией головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 2. – С. 59-65.

17. Gordon Lowen. Can haemostatic factors predict atherothrombosis? // Internal and Emergency Medicine December 2011, Volume 6, Issue 6, pp 497–501

18. Marti-Fabregas J, Valencia C, Pujol J, Garcia-Sanchez C, Marti-Vilalta JL. Fibrinogen and the amount of leukoaraiosis in patients with symptomatic small-vessel disease // Eur Neurol (2002)48: 185–190.