

эпилептического статуса в младенческом и раннем детском возрасте.

Литература

1. Холин А.А., Ильина Е.С., Колпакич Л.М., Федонюк И.Д., Михайлова С.В., Семькина Л.И., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев. // *Русский журнал детской неврологии*. — 2007. — Том II, вып.2, — С.25-38.
2. Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики) // *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова*. — 2010. — Т.110. — С.5-12.
3. Coppola G., Plouin P., Chiron C., Robain O., Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest // *Epilepsia*. — 1995. — V.36(10). — P.1017-1024.
4. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy // In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf / *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (4rd ed.)*. — 2005. — John Libbey. — P. 73-76.
5. Dulac O., Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children // *Baillieres Clin. Neurol.* — 1996. — V.5(4). — P.765-781.
6. Gerard F., Kaminska A., Plouin P., Echenne B., Dulac O. Focal seizures versus focal epilepsy in infancy: a challenging distinction // *Epileptic Disord.* — 1999. — V.1. — P.135-139.
7. Gross-Tsur V., Ben-Zeev B., Shalev R.S. Malignant migrating partial seizures in infancy // *Pediatr. Neurol.* — 2004. — V.31(4). — P.287-290.
8. Marsh E., Melamed S.E., Barron T., Clancy R.R. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome // *Epilepsia*. — 2005. — V.46(4). — P.568-572.
9. Okuda K., Yasuhara A., Kamei A., Araki A., Kitamura N., Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy // *Brain Dev.* — 2000. — V.22(1). — P.56-59.
10. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment // *Bladon Medical Publishing, Oxford*, 2002. — P.36-49.
11. Perez J., Chiron C., Musial C., Rey E., Blehaut H., d'Athis, Vincent J., Dulac O. Stiripentol: efficacy and tolerability in epileptic children // *Epilepsia*. — 1999. — V.40. — P.1618-1626.
12. Veneselli E., Perrone M.V., Di Rocco M., Gaggero R., Biancheri R. Malignant migrating partial seizures in infancy // *Epilepsy Res.* — 2001. — V.46(1). — P.27-32.
13. Yamatogi Y., Ohtahara Sh. Severe epilepsy with multiple independent spike foci // *J. Clinical Neurophysiol.* — 2003. — V.20(6). — P.442-448.

Гемореологические и гемостатические показатели при артериальной гипертензии

М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, А.А. Никонов, Е.Н. Сыскина, М.В. Костырева, А.А. Шабалина

ГУ «Научный центр неврологии РАМН», Москва
ГОУ ВПО «Московский Государственный медико-стоматологический университет»

В данной статье представлены результаты исследований гемореологических и гемостатических показателей у пациентов с артериальной гипертензией в межкризовый период. При артериальной гипертензии I–II степени отмечается повышение основных гемореологических параметров, изменение простациклин-тромбоксанового баланса и снижение атромбогенного потенциала сосудистой стенки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемореология, гемостаз.

The given article presents results of investigations of hemorheologic and hemostatic indexes in patients with arterial hypertension in the period between hypertensive crises. In arterial hypertension of stages I–II one can see the increase of basic hemorheological parameters, changes in prostacyclin- thromboxane balance as well as the decrease of athrombogenic potential of vascular wall.

Key words: arterial hypertension, hemorheology, hemostasis.

Среди факторов, осложняющих течение артериальной гипертензии (АГ), важная роль принадлежит гемореологическим и гемостатическим нарушениям, а также дисбалансу простациклин-тромбоксановой системы, связанных с дисфункцией эндотелия [1,3,4,12]. Однако комплексных исследований, охватывающих одновременно несколько факторов риска тромбообразования с одновременным исследованием атромбогенного потенциала сосудистой стенки, немного. Целью данной работы было изучение показателей гемореологии, свертывающей и противосвертывающей системы и фибринолиза у больных АГ.

Материал и методы исследования

Обследовано 36 больных АГ без церебральных нарушений в межкризовый период в возрасте 55,5±4,2 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 45,5±2,8 лет.

Уровень систолического АД (средний по результатам измерений) находился в рамках I–II степени (“мягкой” — умеренной АГ) — 140–179 мм рт. ст. Уровень диастолического АД также не превышал верхнего предела умеренной АГ, т.е. был не выше 109 мм рт. ст.

В соответствии с целью настоящей работы исследовались основные гемореологические характеристики и

Показатели, характеризующие реологические, свертывающие и противосвертывающие свойства крови при АГ в межкризовом периоде

Показатели	Больные АГ	Здоровые лица
Вязкость крови (ВК), спз, 210 с ⁻¹	5,2±0,2*	3,8±0,1
Гематокрит, %	40,9 ± 2,7	40,4±3,9
Агрегация эритроцитов (АЭ), %	20,4 ± 4,1*	12,2±0,2
Деформационные свойства эритроцитов (ДЭ по времени фильтрации эритроцитов), сек	86,1 ± 0,8*	79,9±1,0
Деформационные свойства эритроцитов (ДЭ Нв), %	96,1 ± 0,3	98,1±0,2
АДФ-агрегация тромбоцитов (АДФ-АТ), %	39,1±3,8	41,1±2,8
Адреналин-агрегация тромбоцитов (АДР-АТ), %	38,3± 3,4	38,9±3,6
Фибриноген(ФГ), г/л	2,56±0,15	2,42±0,18
Растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ), мг/%	26,5±3,6*	5,6±0,2
Активность антитромбина III, %	96,7± 4,8	95,0± 4,3
Активность протеина С, %	94,6± 3,8	92,6± 6,8
Активность протеина S, %	105,2± 8,8	115,8± 9,4

*—статистически значимые отличия (p<0,01) показателей от группы здоровых лиц.

ряд показателей гемостаза. Реологические свойства крови определяли по уровню вязкости крови (ВК), гематокрита (Ht), фибриногена (ФГ), агрегации эритроцитов (АЭ), деформируемости эритроцитов (ДЭ) по времени фильтрации эритроцитов в секунду и по изменению концентрации гемоглобина, агрегации тромбоцитов (АТ) при воздействии АДФ в конечной концентрации 1,2 x 10⁻⁶ мМ (АДФ-АТ) и адреналина в концентрации 6,2 x 10⁻⁶ мМ (Адр-АТ).

Исследование спектра тромбоцитарных простагландинов: антиагреганта простагландина (ПГ₂) и проагреганта тромбоксана (ТхА₂) проводилось радиоиммунологическим методом (Green K. (1978), Зыкова В.П. с соавт. (1978)). Определение ПГ₂ в крови проводилось путем регистрации его стабильного метаболита 6-кето-ПГФ_{1a} в бедной тромбоцитами плазме. Уровень ТхА₂ по его стабильному метаболиту ТхВ₂ исследовали в богатой тромбоцитами плазме. Помимо определения абсолютного уровня каждого из указанных веществ высчитывался коэффициент, характеризующий соотношение этих простагландинов - антагонистов в плазме крови: 6-кето-ПГФ_{1a}/ТхВ₂.

Для оценки состояния свертывающей и противосвертывающей систем оценивали уровни фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ), определяли активность антитромбина III (АТ III), протеина С (ПС) и протеина S (PS). Активность фибринолиза анализировали на основании определения времени лизиса эуглобулинового сгустка (ВЛЭС), фибринолитической активности эуглобулиновой фракции (ФАЭФ), активности активаторов и антиактиваторов плазминогена (А, А-А), плазминовой активности (ПА), содержания плазминогена (ПГ), антигена гликанового активатора плазминогена (at-tpA), Д-димера продуктов деградации фибрина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 99 (StatSoft, США). При нормальном распределении признака результаты описывались в виде среднего значения + стандартное отклонение. Для анализа таблиц сопряженности использовались тесты Хи-квадрат и точный тест Фишера. Для проверки гипотезы о различии групп были использованы T-test, Mann-Whitney U-test. Статистически значимыми считались результаты при p<0.05.

Результаты и их обсуждение

В межкризовом периоде в условиях стабилизации АД показатели агрегации тромбоцитов, фибриногена и гематокрита (Ht) существенно не отличались от данных, полученных при обследовании здоровых лиц. Установлено увеличение вязкости крови (ВК) на фоне повышенных значений агрегационной активности эритроцитов. Обращает внимание удлинение времени фильтрации эритроцитов, что указывает на снижение способности эритроцитов к деформируемости (табл. 1).

Как известно, появление ригидных эритроцитов и их агрегатов может повлиять на гемодинамику. Повышение вязкости крови при изменениях функционального состояния эритроцитов приводит к замедлению кровотока и повышению сосудистого сопротивления [1,4,9]. Кроме того, образование эритроцитарных агрегатов влечет за собой их склеивание («сладж»). Это в свою очередь обуславливает осаждение, усиленное примыкание тромбоцитов к сосудистой стенке, что способствует повышению проницаемости эндотелия [14]. Таким образом, эритроциты, повреждая сосудистую стенку, создают условия для ак-

тивации кровяных пластинок [2,13,14]. Повышение ВК, опосредованное образованием ригидных эритроцитов и их агрегатов у больных АГ, является одним из возможных патогенетических механизмов, участвующих в повышении общего сосудистого сопротивления. Таким образом, гиперагрегация эритроцитов и кровяных пластинок в условиях высокого напряжения сдвига, ухудшения текучести крови приобретает особую значимость в сосудах микроциркуляторного русла.

Исследование концентрации тромбоцитарных простагландинов в крови - 6-кето-ПГФ_{1a} и ТхВ₂ выявило определенную направленность сдвига в количественном спектре простагландинов у этих больных, по сравнению с нормой: гиперпродукцию ТхВ₂ при отсутствии изменения уровня 6-кето-ПГФ_{1a}. Таким образом, отмечалось статистически значимое диспропорциональное преобладание содержания ТхВ₂ над содержанием 6-кето-ПГФ_{1a} и отчетливое смещение простагландин-тромбоксанового баланса в сторону его проагрегантной и вазоконстрикторной составляющей (рис.1).

Сбалансированное соотношение между продукцией простагландина и тромбоксана является одним из главных условий оптимального функционирования гемостаза. Простагландин, образуемый эндотелием, обладает способностью не только предупреждать необратимое агрегатообразование, но и восстанавливать проходимость заблокированного ими микроциркуляторного русла, т.е. осуществлять реканализацию терминальной сосудистой сети. Дефицит простагландин-генерирующей активности

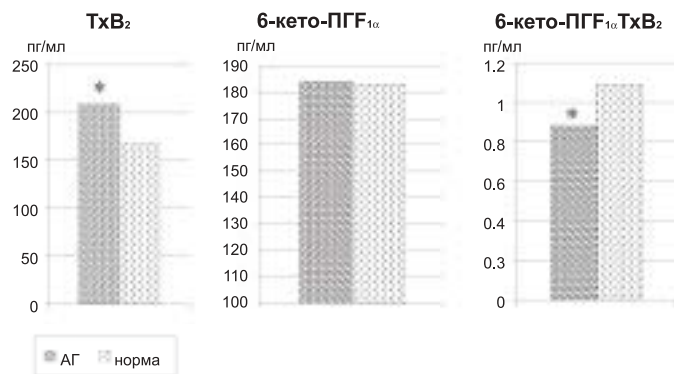


Рис. 1. Состояние простаглицлин-тромбоксановой системы при АГ.

эндотелия может способствовать локальному вазоспазму поврежденного участка сосуда и нарастанию степени стеноза за счет его функционального компонента, тромбообразованию и ухудшению гемодинамики в дистальных отделах сосудистого русла с развитием так называемой «реологической микроокклюзии» [2,4,10,11]. Снижение простаглицлин-синтезирующей способности сосудистой стенки у больных с АГ (без НМК в анамнезе), обследованных в межприступный период, проявлялось в том, что образование простаглицлина было недостаточным для «покрытия» чрезмерно высокого уровня тромбоксана.

Необходимо подчеркнуть, что в исследованиях по-прежнему сравнительно мало внимания уделяется исследованию свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови при АГ [5,7]. Заслуживает интереса работа G.Gleerup с соавт. [6], которые обследовав группу больных с пограничной АГ, выявили удлинение времени лизиса эуглобулинового сгустка, что свидетельствовало о замедлении фибринолиза. В экспериментальном исследовании S. Jern с соавт. [8] показано, что стимуляция мускариновых рецепторов клеток крови в ответ на метахолин и нитропруссид натрия у больных с пограничной АГ приводит к повышению содержания антигена гликанового активатора плазминогена (at-tPA), что является косвенным отражением эндотелиальной дисфункции у этих больных.

При анализе характера изменений показателей свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической систем крови (см. табл. 1, табл. 2) установлено, что активность АТ III, протеина С, содержание ФГ, Д-димера, активность активатора и антиактиватора плазминогена (А, А-А), плазминовая активность, общая фибринолитическая активность, at-tpA, статистически значимо не отличались от нормальных величин.

Однако содержание маркера внутрисосудистого тромбинообразования — РКФМ не только отличалось от нормальных величин, но превышало их в 5 раз. Это свидетельствовало о скрытой активации свертывающей системы крови, сдерживаемой адекватно функционирующей антикоагулянтной системой.

Результаты (см. табл. 2), характеризующие активность активатора плазминогена, плазмينا, содержание плазминогена и антигена тканевого активатора плазминогена как и его ингибиторов, в пределах нормы. Фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции плазмы, определяемая как по времени лизиса сгустка эуглобулинов, так и по зонам лизиса на стандартных фибриновых

Показатели фибринолиза при АГ в межкризовом периоде

Показатели	Больные АГ	Здоровые лица
Время лизиса эуглобулинового сгустка (ВЛЭС), мин.	164±14	149±16
Фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции (ФАЭФ), мм ²	39,0±2,8	39,0±13,8
Активность активатора плазминогена (АА), мм ²	22,6±3,8	25,2±2,3
Плазминовая активность (ПА), мм ²	17,0±1,9	14,0±1,7
Плазминоген (ПГ), %	84,4±5,6	85,8±4,3
Активность антиактиваторов плазминогена (процент торможения активации)	88,0±4,7	92,0±11,8
Антиген t-РА (at-tPA), мг/мл	3,5±0,4	3,1±0,3
Д-димер продуктов деградации фибрина, мг/мл	0	0

*—статистически значимые отличия (p<0,01) показателей от группы здоровых лиц.

пластинках также не отличается от показателей в группе здоровых лиц. Содержание специфического продукта деградации Д-димера равно нулю в обеих группах. Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о сохранности функции фибринолиза у обследованных нами больных с АГ в межкризовый период.

Известно, что в норме существует сбалансированное взаимодействие между факторами свертывания, фибринолиза и атромбогенным резервом сосудистой стенки. В норме сосуды обладают как базовой, так и стимулированной атромбогенной активностью. В условиях сосудистой патологии возникают изменения, обусловленные, прежде всего, структурным повреждением эндотелия с последующей активацией эритроцитарного, тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза [3,5,6].

Для оценки атромбогенного потенциала сосудистой стенки была проведена функциональная проба, стимулирующая эндогенный синтез эндотелием простаглицлина, антикоагулянтов, тканевого активатора плазминогена и многих других физиологически активных веществ.

Данные, полученные в результате «манжеточной» пробы, представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в ответ на «манжеточную» пробу у здоровых лиц отмечалась физиологическая реакция, свидетельствующая об активации антиагрегационного, антикоагулянтного и фибринолитического потенциала стенки сосудов при кратковременной ишемии сосудов плеча. Одновременно в ответ на повышенное выделение простаглицлина — мощного естественного дезагреганта и вазодилатора — снижалась агрегация тромбоцитов. Адекватным ответом на нагрузочную пробу было повышение активности антикоагулянтов, содержания антигена гликанового активатора плазминогена и фибринолитической активности эуглобулиновой фракции.

В противоположном направлении менялись показатели изучаемых систем у больных АГ после «манжеточной» пробы. Нарушение антиагрегационной активности эндотелия выражалось в парадоксальном проагрегант-

Таблица 3

Показатели, характеризующие активность тромбоцитов и атромботический потенциал стенки сосудов при АГ в межкризовый период

Показатели	Больные АГ	Здоровые лица
АДФ-АТ (%)	1) 39,0±3,8 2) 48,1±7,4	41,1±2,8 31,4±2,7
Адреналин - АТ (%)	1) 38,3 ± 3,4 2) 44,7 ± 4,6*	38,9±3,6 32,8± 2,6
6-кето-ПГГ1а (пг/мл)	1) 184,0±9,0 2) 194,0± 1,6*	183,0 ±8,0 256,1± 25,1
ТхВ2 (пг/мл)	1) 209±13* 2) 214±22,6	167,0 ±9,0 191,2±19,2
6-кето-ПГГ1а/ТхВ2	1) 0,88±0,09* 2) 0,91 ±0,11*	1,09 ±0,03 1,34 ±0,47
Активность АТ-III (%)	1) 96,7±4,8 2) 90,1±7,9*	95,0 ±4,3 118,0±9,2
Активность протеина С (%)	1) 94,6±3,8 2) 86±6,9*	92,6±6,8 110,0±8,5
ФАЭФ (мм2)	1) 39,0±2,8 2) 53,0±5,4	39,0±3,8 55,0±5,9
Антиген глианового активатора плазминогена(at-tPA)	3,5±0,4 4,2±0,6*	3,1±0,3 11,5±0,9

* статистически значимые отличия (p < 0,01) показателей от группы здоровых лиц.

ном ответе тромбоцитов. Вместо ожидаемого снижения агрегации тромбоцитов у пациентов АГ выявлено повышение агрегационной активности тромбоцитов, стимулированное как АДФ, так и адреналином – на 9% и 6% соответственно. В ответ на «манжеточную» пробу в обеих группах наблюдали дополнительный выброс простациклина клетками сосудистой эндотелия. Однако уровень простациклина в группе больных АГ после МП оставался неизменным, т.е. относительно низким по сравнению с группой здоровых лиц, у которых простациклин возрастал на 30% по отношению к исходным показателям. Важно отметить, что соотношение 6-кето-ПГГ1а/ТхВ2 у больных АГ оказалось также практически без изменения после нагрузочной пробы. Таким образом, хотя у больных АГ в межкризовом периоде происходит дополнительный выброс эндотелием простациклина в ответ на функциональную нагрузку, этого оказывается недостаточным для поддержания простациклин-тромбоксанового баланса.

На недостаточность антикоагуляционного потенциала сосудистой стенки у больных АГ указывала инвертированная реакция со снижением активности АТ-III и протеина С.

При рассмотрении фибринолитического потенциала сосудистой стенки у больных АГ в межкризовом периоде выявлялась адекватная по направленности и выраженности реакция повышения ФАЭФ наряду с незначительным ростом антигена tPA концентрации (at-tPA) в ответ на нагрузочную пробу, что свидетельствовало об относительной сохранности этого защитно-адаптационного звена атромбогенности.

Таким образом, у больных АГ в межкризовом периоде (без НМК в анамнезе) отмечается изменение основных гемореологических параметров (повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов, снижение способности эритроцитов к деформируемости), смещение простациклин-тромбоксанового баланса в сторону проагрегантной составляющей и недостаточность атромбогенного резерва сосудистой стенки. Функция фибринолиза сохраняется.

Выводы

1. При АГ I–II степени («мягкой» – умеренной АГ) в межкризовом периоде отмечается повышение основных гемореологических параметров (вязкости крови и агрегации тромбоцитов), смещение простациклин-тромбоксанового баланса в сторону проагрегантной составляющей. Функция фибринолиза не нарушена.

2. У больных АГ выявлено снижение атромбогенного потенциала сосудистой стенки. В ответ на функциональную нагрузку в виде «манжеточной» пробы установлена недостаточность простациклин-генерирующих резервов эндотелия и снижение выброса антикоагулянтов АТ-III и tPA.

Литература

1. Высоцкая В.Г., Лебедева Н.В., Лобкова Т.Н. О патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертензии. // Клиническая медицина. – 1985. – № 4. – с. 36–41.
 2. Габриелян Э.С., Акопов С.Э. Клетки крови и кровообращение. – Ереван: Айастан. – 1985.
 3. Суслина З.А., Зыкова В.П., Миловидов Ю.К., Гулевская Т.С. Простаноиды в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и сосудистых поражений головного мозга. // Обзорная информация. – Вып.3. – ЦНИИМИ. – М. – 1987. – 71 с.
 4. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М.: Медицинская книга, 2005. 248 с.
 5. Booth N.A. Fibrinolysis and thrombosis. // Bailliers Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 1999. – №12. – P.423–433.
 6. Gleerup G., Vind J., Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients. // Eur. J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 25, №4. – P. 266–270.
 7. Hassouna H.I. Blood stasis, thrombosis and fibrinolysis. // Hematol Oncol Clin North Am. – 2000. – №14. – P. 17–22.
 8. Jern S., Wall U., Bergbrant A. et al. Endothelium-dependent vasodilatation and tissue-type plasminogen activator release in borderline hypertension. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17, №12. – P. 3376–3383.
 9. Takada A., Urano T., Takada Y. // Stress and hemostasis. – Recent progress in blood coagulation and fibrinolysis. // International Congress series 1129. – Excerpta Medica. – 1997. – P. 213–221.
 10. Oates J.A., FitzGerald C.A., Branch R.A. et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. (First of two parts). // The New Engl. J. of Medicine. – 1988. – Vol.319, №11. – P. 689–698.
- И др. авторы.