

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»

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ
НАРУШЕНИЙ У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ С БОЛЕЗНЯМИ
СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург
2020

Диагностика и профилактика гиперкоагуляционных нарушений у сотрудников МЧС России с болезнями системы кровообращения: учебно-методическое пособие / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : ООО «НПО ПБ АС», 2020. 50 с.

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

В учебно-методическом пособии представлены данные о роли напряженного характера труда и высокого уровня профессионального стресса в развитии болезней системы кровообращения у сотрудников МЧС России. Показана высокая распространенность артериальной гипертензии и бессимптомного микрососудистого поражения головного мозга как наиболее ранних форм развития болезней системы кровообращения у сотрудников МЧС России молодого и среднего возраста.

Представлены данные о современных методах нейровизуализации, подробно изложены МРТ маркеры сосудистого поражения головного мозга. Предложены методы лабораторной диагностики направленные на раннюю диагностику нарушений гемостаза и поражения сосудов. Особое внимание уделено взаимосвязи нарушений гемостаза с хроническим стрессом, десинхронизмом и развитием сосудистого поражения головного мозга.

Учебно-методическое пособие предназначено для медицинских учреждений МЧС России, осуществляющих профилактику, раннюю диагностику, лечение и диспансерное наблюдение за сотрудниками МЧС России. Оно также может 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

СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	5
1	РОЛЬ СМЕННОГО ХАРАКТЕРА ТРУДА И ПСИХО-СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА.....	8
2	СПЕЦИФИКА РАБОТЫ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ.....	11
3	ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ.....	13
4	МРТ МАРКЕРЫ МИКРО- И МАКРОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА.....	22
5	НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	34
6	ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ.....	41
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	45
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	47

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия
БМС	– болезнь малых сосудов
БСК	– болезни системы кровообращения
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГИБВ	– гиперинтенсивность белого вещества
ДЭ	– дисциркуляторная энцефалопатия
КФА	– коэффициент фракционной анизотропии
МВ	– микровезикулы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПВП	– периваскулярные пространства
СКН	– сосудистые когнитивные нарушения
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТМВ	– тромбоцитарные микровезикулы
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЭМВ	– эндотелиальные микровезикулы

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения согласно МКБ-10 (I00-I99) включают следующие группы заболеваний:

I00-I02 Острая ревматическая лихорадка

I05-I09 Хронические ревматические болезни сердца

I10-I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

I20-I25 Ишемическая болезнь сердца

I26-I28 Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения

I30-I52 Другие болезни сердца

I60-I69 Цереброваскулярные болезни

I70-I79 Болезни артерий, артериол и капилляров

I80-I89 Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках

I95-I99 Другие и неуточненные болезни системы кровообращения

Для сотрудников МЧС молодого и среднего возраста актуальными из всех перечисленных рубрик являются ишемическая болезнь сердца (I20-I25) и цереброваскулярные заболевания (I60-I69), которые часто объединяют в общую группу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также артериальная гипертензия (I10-I15), которая является одним из основных факторов риска развития ССЗ. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) растет во всем мире несмотря на определенные успехи в профилактике и лечении этих заболеваний. Смертность от ССЗ опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2012 г. от ССЗ во всем мире умерло 17,5 млн человек, что составило 31 % от всей мировой смертности. Согласно опубликованным в 2016 г. статистическим данным смертность от ССЗ в развитых Европейских странах варьирует среди мужчин от 275,2 во Франции до 480,7 в Финляндии, среди женщин от 174,1 во Франции до 391,3 в Греции [1]. В России смертность от ССЗ сохраняется на высоком уровне, составляя 578 на 100 000 населения в 2018 г. В

Федеральном проекте «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» поставлена задача снижения этого показателя до 450 к 2024 году.

Для решения поставленных в Федеральном проекте по борьбе с ССЗ задач необходимо более активно выявлять группы риска среди населения и проводить первичную и вторичную профилактику в соответствии с установленной группой риска, используя все современные достижения. Многофакторность этиологии и патогенетическая неоднородность процессов, приводящих к ССЗ, определяют необходимость дифференцированной первичной и вторичной профилактики. К основным причинам развития ССЗ относят возраст, гиподинамию, избыточную массу тела, курение, злоупотребление алкоголем, атеросклероз, артериальную гипертензию, сахарный диабет и стресс. Специфика работы сотрудников МЧС определяется высокой степенью напряженности труда, связанной с большой мерой ответственности при принятии решений по важнейшим вопросам жизнедеятельности, значимостью возможных ошибок и дефицитом времени на принятие решений. Стрессовые ситуации, ненормированный график работы, недостаток отдыха значительно повышают риск развития БСК у сотрудников МЧС молодого и среднего возраста. Это определяет необходимость поиска прогностически значимых, ранних маркеров риска развития ССЗ в условиях высокого психосоциального стресса. Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о роли стресса в развитие гиперкоагуляционных состояний, которые значительно повышают риск развития БСК. По мере увеличения, как продолжительности, так и интенсивности воздействия стрессора (вне зависимости от его природы) и десинхронизации сбалансированность в реакциях свертывающей и фибринолитической систем постепенно сменяется нарастающей гиперкоагуляцией, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности, вплоть до появления в кровотоке признаков тромбинемии и угрозы развития внутрисосудистого свертывания крови.

Развитие тромботических осложнений: инсультов, инфарктов, тромбозов вен нижних конечностей, тромбэмболии легочной артерии и др. в большинстве случаев заканчиваются инвалидизацией или летальным исходом. Выявление

факторов риска и предотвращение этих состояний – важнейшая цель современной медицины. Коррекция нарушений гемостаза, основанная на использовании лабораторных маркеров, имеющих доказанную прогностическую значимость, один из способов достижения этой цели.

Для доказательства прогностической значимости того или иного лабораторного маркера необходимо выявление зависимостей между изменением лабораторных показателей и развитием ССЗ в дальнейшем. Взаимосвязь между уровнем холестерина и развитием коронарных и цереброваскулярных событий установлена и «агрессивная» гиполипидемическая терапия вошла в стандарты первичной и вторичной профилактики ССЗ. В отличие от этого, оценка гиперкоагуляционных состояний с помощью стандартных методов имеет некоторую диагностическую ценность при тромботическом событии, но достаточной базы для их применения при прогнозировании нет. Перспективным, с нашей точки зрения, является поиск зависимостей между лабораторными маркерами нарушения гемостаза и выраженностью хронического сосудистого поражения головного мозга. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) имеет прогрессирующее течение и широкую распространенность в популяции. Основной причиной хронической ишемии мозга является болезнь малых сосудов (БМС). Хотя на ранних стадиях 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 и эмоциональные расстройства) привело к верификации сосудистого поражения головного мозга даже у молодых людей, без классических сосудистых факторов риска. Все больше данных свидетельствует о патогенном влиянии стресса в развитии БМС. Учитывая четкие международные критерии диагностики БМС по данным МРТ (гиперинтенсивное белое вещество (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства, лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния.

поверхностный корковый сидероз, атрофия мозга), выявление лабораторных показателей коррелирующих с этими изменениями позволит использовать их в качестве прогностических критериев цереброваскулярных заболеваний. Известная связь между гиперкоагуляцией и ЦВЗ позволяет предложить в качестве таких маркеров показатели нарушений гемостаза.

Оценка и своевременная коррекция нарушений в системе гемостаза должна стать важной составляющей профилактики развития ССЗ. Изменение представлений о механизмах гемостаза, а также о роли отдельных реакций в этих процессах, неминуемо влечет за собой необходимость радикального пересмотра диагностических и терапевтических методов, которые используют в клинической практике. В настоящий момент создаются и испытываются новые варианты классических тестов оценки системы гемостаза, а также ряд полностью оригинальных подходов. Это открывает дорогу для создания новых лекарственных препаратов и методов диагностики для тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в клинике.

В учебно-методическом пособии представлены данные об особенностях работы сотрудников МЧС, роли психосоциального стресса в развитии нарушений гемостаза, а также методы лабораторной диагностики гиперкоагуляционных состояний и возможности МРТ в оценке хронической ишемии мозга.

1. РОЛЬ СМЕННОГО ХАРАКТЕРА ТРУДА И ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Многочисленные натуралистические, экспериментальные и механистические исследования поддерживают идею, что, как часть борьбы за выживание, гемостатические реакции на острый психосоциальный стресс приводят к чистой гиперкоагуляции, которая защитит здоровый организм от кровотечения в случае травмы. Хронические стрессоры, такие как сменная работа, посттравматическое стрессовое расстройство и др. вызывают гиперкоагуляционное состояние, которое больше не рассматривается как физиологическое, но может нанести ущерб здоровью. Подобно острому стрессу,

прокоагулянтные маркеры, в частности фибриноген, D-димер, концентрации факторов VII, VIII и фактора Виллебранда увеличиваются при хроническом стрессе. Важно отметить, что, в отличие от острого стресса, хронический стресс, по-видимому, нарушает фибринолитическую активность, что отражается повышенной активностью PAI-1. Таким образом, хронический стресс сдвигает гемостатический баланс между коагуляцией и фибринолизом в сторону хронического гиперкоагуляционного состояния, потенциально увеличивающего риск тромботической болезни [2, 3, 4].

Рабочий стресс, определяемый как несоответствие между требованиями и контролем или дисбалансом усилий и вознаграждения [3, 5, 6], связан с повышенным фибриногеном и повышенной концентрацией фактора VIII, и сниженной фибринолитической емкостью (т.е. уменьшенной t-РА-активностью и увеличением PAI-1). У бухгалтеров выявлено повышение концентрации факторов VII, VIII и фибриногена, также как и АДФ-тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов, но не было различия в тесте ПВ и АЧТВ, в течение периода увеличения рабочей нагрузки относительно более спокойного периода [7]. У мужчин-корейцев с высокой нагрузкой на работе концентрация фактора VIII, но не VII была увеличена после учета курения, артериального давления и липидов. В обзоре Anthony W. et al. (2013) показано, что связь между неблагоприятной психосоциальной рабочей средой и повышенным фибриногеном является отчетливой [8].

В работе Mtejovic et al. проведено исследование воспалительных, коагуляционных и микрососудистых реакций при непрерывном 24-часовом рабочем дне у 13 здоровых врачей интенсивной терапии. Были оценены воспалительные маркеры (интерлейкины: IL-2, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли- α , матриксная металлопротеиназа [ММР] -9 и адипонектин), молекулы адгезии (молекула клеточной адгезии сосудов-1 и молекула межклеточной адгезии-1 [ICAM-1]), параметры коагуляции (тромбин-антитромбин, фактор фон Виллебранда и тканевой фактор) и сублингвальная микроциркуляция в период до и после 24-часовой рабочей смены. 24-часовая рабочая нагрузка не повлияла на

воспалительные маркеры и ICAM-1. Прямая визуализация микроциркуляции не выявила связанных со стрессом перфузионных аномалий. 24-часовая рабочая смена у врачей отделения интенсивной терапии была связана со значительным повышением уровня тканевого фактора в плазме - с потенциально важным механизмом, связывающим большую рабочую нагрузку, гемостаз и атеросклероз. Долгосрочные последствия сменной работы требуют дальнейшей оценки [8].

Световой десинхроноз является компонентом рабочего стресса при сменной работе. Функционирование системы кровообращения имеет выраженные биологические ритмы, в связи с чем, световой десинхроноз может являться фактором риска развития кардиоваскулярной патологии [9, 10, 11]. Микроциркуляторное русло обеспечивает реализацию транспортной функции системы кровообращения, на территории которой происходит транскапиллярный обмен, обеспечивающий трофику всех органов и тканей. Значение системы гемостаза состоит в поддержании оптимальных свойств крови и в осуществлении процесса гемокоагуляции [12]. Поэтому значимыми патогенетическими звеньями развития сердечно-сосудистых заболеваний являются нарушения микроциркуляции и гемокоагуляции. Целью исследования Злобиной О.В. и др. (2017) стало изучение влияния светового десинхроноза на микроциркуляцию и гемокоагуляцию в эксперименте [10]. Световой десинхроноз у крыс-самцов моделировали путем изменения режима освещения в лаборатории. Животные опытных групп подвергались воздействию комбинации естественного и, в ночное время, искусственного освещения, создаваемого лампой дневного света мощностью 60 Вт в течение указанного времени. Микроциркуляцию исследовали методом ЛДФ с помощью анализатора «ЛАКК-ОП». Было установлено, что развитие светового десинхроноза ассоциировано с возникновением и прогрессированием микроциркуляторных нарушений. Нарушения сосудистого компонента микроциркуляции проявляются повышением тонуса прекапиллярного звена, что сопровождается редукцией нутритивного кровотока. Изменения кровотока в микроциркуляторном русле сопровождаются гиперкоагуляцией, наиболее выраженной на 21-е сутки эксперимента.

Повышение активности коагуляционного звена гемостаза в сочетании с угнетением микроциркуляции под влиянием изменения режима освещения позволяют рассматривать световой десинхроноз в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии [10].

Таким образом, по мере увеличения, как продолжительности, так и интенсивности воздействия стрессора (вне зависимости от его природы) и десинхроноза сбалансированность в реакциях свертывающей и фибринолитической систем постепенно сменяется нарастающей гиперкоагуляцией, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности, вплоть до появления в кровотоке признаков тромбинемии и угрозы развития внутрисосудистого свертывания крови.

2. СПЕЦИФИКА РАБОТЫ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ

Специфика работы специалистов МЧС России определяется высокими нервно-психическими нагрузками и напряженностью профессиональной деятельности. Оно обуславливается большой мерой ответственности, при принятии решений по важнейшим вопросам деятельности, значимостью возможных ошибок, способностью принимать быстрые и правильные решения в неопределенной, изменяющейся обстановке и действовать нешаблонно, личная ответственность за принятые решения.

Постоянный психосоциальный стресс у сотрудников МЧС определяется ответственностью за жизни людей и сохранности материальных ценностей, ненормированный график работы, включающий продолжительный рабочий день или сменный график труда, недостаток отдыха [13, 14, 15].

Деятельность спасателя предъявляет высокие требования к психофизиологическим качествам личности, физической выносливости, высокой психической и эмоциональной устойчивости, включая выдержку и самообладание, комплекс психофизиологических качеств, характеризующих внимание, память, волевые качества, психомоторную реактивность и двигательные способности, функции зрительного и слухового анализаторов [16].

Сотрудникам МЧС России могут поступать задачи, требующие мгновенного решения, при непредсказуемом развитии техногенных и природных катастроф [17, 18, 19].

Постоянная стрессовая нагрузка в таких профессиях обусловлена работой в условиях действия стрессогенных факторов и необходимостью постоянно поддерживать высокий уровень готовности к немедленным действиям в течение всей трудовой смены [20, 21].

Сменная работа является достаточно распространенным способом организации трудовой деятельности среди работников МЧС России. Ненормированный график работы (многочасовые смены, ночные дежурства и гибкий график работы) нарушает привычные биологические ритмы сна и бодрствования, сокращению времени на отдых, необходимого для восстановления защитных сил организма от неблагоприятного воздействия условий труда, способствуют более быстрому развитию утомления [22].

Профессия спасателя входит в десятку самых опасных и рискованных профессий нашей страны. Прежде всего, это работа, требующая предельного напряжения физических и душевных сил. Труд спасателя характеризуется высокой степенью опасности и ответственности, большим творческим компонентом и малой степенью алгоритмизации, многообразным воздействием вредных факторов среды и их неритмичностью, внезапными выездами в командировки на неопределенное время. Кроме того, спасатели зачастую приступают к работе на фоне десинхроноза, обусловленного длительным перелетом, непривычными климатогеографическими условиями, к которым они не успевают акклиматизироваться [16].

Проведение спасательных операций на воде и на суше, в горах и под землей, на развалинах жилых и промышленных сооружений проводится в малых временных промежутках. Дополнительные психологические трудности в работе спасателей связаны с непродуктивным ожиданием доставки к очагу ЧС, неполной и противоречивой информацией об обстановке, в которой придется действовать, дефицитом времени и средств, отсутствием адекватных условий для сна и

отдыха. Сильное психологическое действие оказывает вид раненых и погибших, невозможность оказания им помощи, ранения и гибель товарищей по работе, непредсказуемость и неуправляемость обстановки [16].

Особенности труда сотрудников МЧС России позволяют предположить возможность развития у них гиперкоагуляционных нарушений уже в доклиническую стадию болезней системы кровообращения. Диагностика и профилактика таких состояний может существенно снизить риск развития сердечно-сосудистой патологии.

3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

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*.

Изменение представлений о стадиях гемостаза и тромбоза, а также о роли отдельных реакций в этих процессах, неминуемо влечет за собой необходимость радикального пересмотра диагностических и терапевтических методов, которые используют в клинической практике. В настоящий момент создаются и испытываются новые варианты классических тестов гемостаза, а также ряд полностью оригинальных подходов. Это открывает дорогу для создания новых лекарственных препаратов и методов диагностики для тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза в клинике.

Важной особенностью тромбоцита является способность к активации – быстрому и необратимому переходу в новое состояние. Стимулом активации может служить любое возмущение окружающей среды, вплоть до простого механического напряжения. В нормальном состоянии мембрана тромбоцита не поддерживает реакций свертывания, отрицательно заряженные фосфолипиды сосредоточены на внутреннем слое мембраны, а фосфатидилхолин внешнего слоя связывает факторы крови гораздо хуже, не смотря на то, что некоторые из них могут связываться и с неактивированными тромбоцитами, но это не приводит к формированию активных ферментативных комплексов.

Активация тромбоцитов – важный этап нормального гемостаза, при котором тромбоциты проявляют способность к адгезии и агрегации, что лежит в основе формирования тромбоцитарной пробки в месте повреждения. Кроме того, при активации имеет место экспозиция и/или конформационное изменение многих трансмембранных белков внешнего слоя мембраны, и они приобретают способность специфически связывать факторы свертывания, ускоряя реакции с их участием.

Тромбоциты играют значимую роль в развитии атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов, таким образом, способствуя началу и прогрессированию роста атеросклеротической бляшки и отрицательно влияя на ее стабильность.

К показателям, характеризующим тромбоцитарный компонент гемостаза относятся:

- спонтанная агрегация тромбоцитов,
- агрегация тромбоцитов с АДФ,
- агрегация тромбоцитов с коллагеном,
- агрегации тромбоцитов с адреналином.

При анализе агрегатограмм обращают внимание на общий характер агрегации (одноволновая, двухволновая; полная, неполная; обратимая, необратимая), разницу между оптической плотностью плазмы до начала агрегации и после достижения максимальной агрегации (характеризует интенсивность агрегации), а также уменьшение оптической плотности плазмы за

первую минуту агрегации или угол наклона кривой на этапе бурной агрегации (характеризует скорость агрегации). Важно отметить, что появление двухволновой агрегации при стимуляции АДФ и адреналином в концентрациях, вызывающих в норме обратимую агрегацию (обычно 1–5 мкмоль), указывает на повышение чувствительности тромбоцитов к этим индукторам, а развитие одноволновой неполной (а часто и обратимой) агрегации при стимуляции ими в концентрациях 10 мкмоль и больше — на нарушение реакции высвобождения тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов с АДФ. После добавления агреганта на кривой появляются осцилляции за счёт изменения формы тромбоцитов. Тромбоциты соединяются в агрегаты и кривая отклоняется вверх (первичная волна). Когда подъём переходит в «плато», то происходит реакция высвобождения, и кривая ещё больше поднимается вверх (вторичная волна).

При воздействии малых доз АДФ на агрегатограмме регистрируют двойную волну агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавленного экзогенного АДФ, а вторая фаза (вторичная волна агрегации) — от реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы. В зависимости от используемого реагента продолжительность этой фазы может составлять 5–7 мин. После завершения этого периода в тромбоцитах происходят процессы, приводящие к образованию вторичных посредников, вследствие чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана А₂, что сопровождается резким усилением межтромбоцитарного взаимодействия.

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 сосудистого поражения белого вещества головного мозга (лейкоареозом) [23]. 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 [24].

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.

Фактор фон Виллебранда (vWF). В последние годы все большее внимание уделяется патогенной роли vWF в развитии ишемического инсульта и цереброваскулярных заболеваний. 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 тромбо-воспалительную среду. Увеличивается количество клинических данных, демонстрирующих четкую ассоциацию между высоким уровнем vWF и цереброваскулярными заболеваниями.

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

Плазминоген – неактивный предшественник плазмина, 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 субстрат, высвобождая паранитроанилин. Поглощение света прямо пропорционально уровню плазминогена в тестируемом образце.

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

ХII-а зависимый фибринолиз. Тест ХII-а зависимый фибринолиз является базовым методом и предназначен для исследования системы фибринолиза, позволяющим оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов активации пламиногена, 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 пламиноген, фибриноген, факторы свертывания и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении к этой фракции хлористого кальция образуется сгусток фибрина, который затем лизируется пламином. Реакция активируется фактором ХII-а. Время от момента образования сгустка до его растворения выражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови.

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 течение 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. 1).

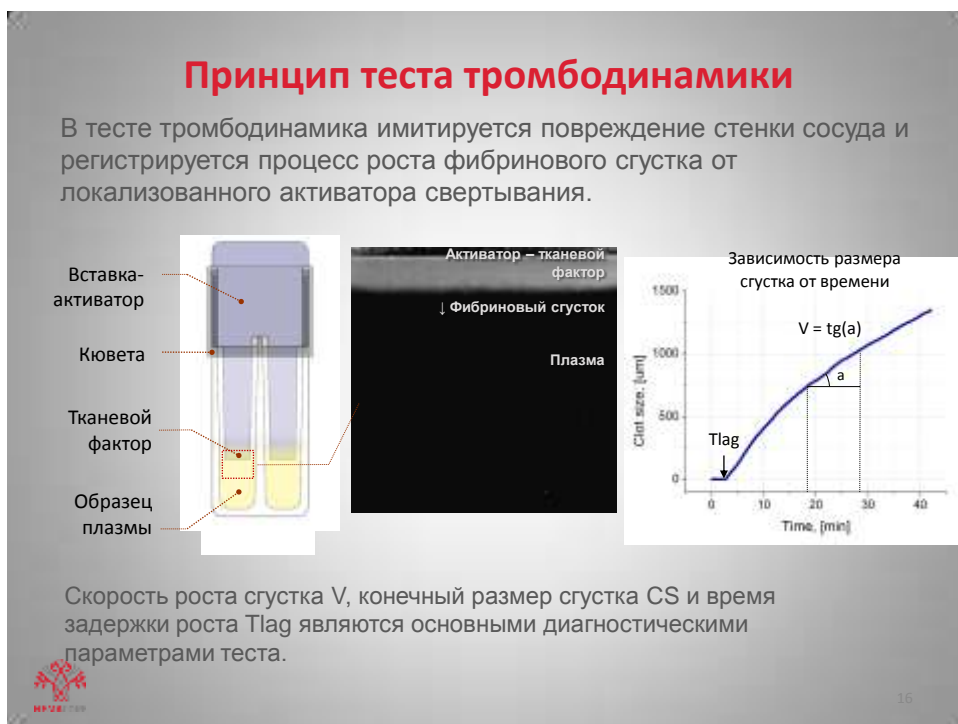


Рис. 1. Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы.

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.

В результате исследования, сопоставление полученных результатов с референтными показателями позволяет дифференцировать состояния гипокоагуляции и гиперкоагуляции (Рис.2).



Рис. 2. Диагностика состояния плазменного гемостаза в тесте «Тромбодинамика».

В процессе формирования гемостатической пробки активизируются механизмы, направленные на ограничение роста сгустка, постепенное растворение 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.

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 [25, 26, 27]. От 70 до 90 % всех циркулирующих МВ в периферической крови здоровых лиц происходят из тромбоцитов. 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 при этих патофизиологических состояниях.

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. 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: атрофические изменения коры головного мозга и его глубинных структур, 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 возникновения когнитивных нарушений (КН) и возможной инвалидизации пациента в будущем [28].

Точечные очаги гиперинтенсивности (по T2ВИ) белого вещества сосудистого генеза и лейкоареоз – диффузная гиперинтенсивность – в белом веществе являются следствием нарушения кровоснабжения в мелких пенетрирующих сосудах. Повторные эпизоды церебральных гипертензивных кризов сопровождаются поражением сосудистого эндотелия. Это вызывает вазогенный отек мозга, трансудацию плазменных белков, что ведет к периваскулярному энцефалолизису. Изначально предполагали, что поражение субкортикального и перивентрикулярного белого вещества головного мозга имеет один механизм, и оценивали выраженность поражения белого вещества в целом. Сопоставление поражения этих участков мозга с различными биомаркерами и факторами риска показало, что развитие поражения белого вещества в этих зонах имеет различный патогенез, поэтому необходимо оценивать поражение в этих зонах отдельно.

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

– T2ВИ (в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях) с использованием спинного эха – для оценки структур головного мозга, степени дифференцировки на серое и белое вещество;

- T1ВИ (в сагиттальной и аксиальной проекциях) – для изучения морфологии головного мозга и визуализации кровоизлияний;
- TIRM (инверсия-восстановление) – для определения зон отека и диффузной атрофии вещества мозга, глиозных изменений;
- 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 и зон отека мозга прочего генеза.

Аксиальные T2ВИ и TIRM хороши 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, выполняются для оценки степени кортикальной атрофии.

Внутреннюю гидроцефалию оценивают по признакам расширения желудочковой системы мозга, наружную – при расширении конвекситальных пространств больших полушарий мозга и борозд мозжечка, смешанную – при сочетании признаков внутренней и наружной гидроцефалии. Степень тяжести внутренней гидроцефалии оценивают по критериям, по показателям размеров расстояния между передними рогами (индекс передних рогов), 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). Особую значимость придают ширине третьего желудочка, расширение которого является важным маркером атрофии глубинных структур мозга.

Для сопоставимости данных, полученных различными исследователями, степень выраженности поражения белого вещества головного мозга сосудистого генеза оценивают по модифицированной шкале FAZEKAS.

Отдельно оценивают степень поражения субкортикального белого вещества:

0 – отсутствие поражения,

1 – легкие изменения в виде точечных очагов глиоза (рис. 3),

2 – умеренные изменения с множественными очагами глиоза и начальными признаками их слияния (рис.4),

3 – выраженные изменения с диффузной гиперинтенсивностью субкортикального белого вещества (рис.6);

и перивентрикулярного белого вещества:

0 – отсутствие поражения,

1 – лейкоареоз в виде «шапочек» около рогов боковых желудочков (рис. 3),

2 – умеренные сливные зоны поражения в перивентрикулярной области (рис.4, рис. 5),

3 – выраженный лейкоареоз вокруг желудочков мозга (рис. 6).

Суммарная оценка выраженности поражения белого вещества по FAZEKAS варьирует от 0 до 6 баллов.

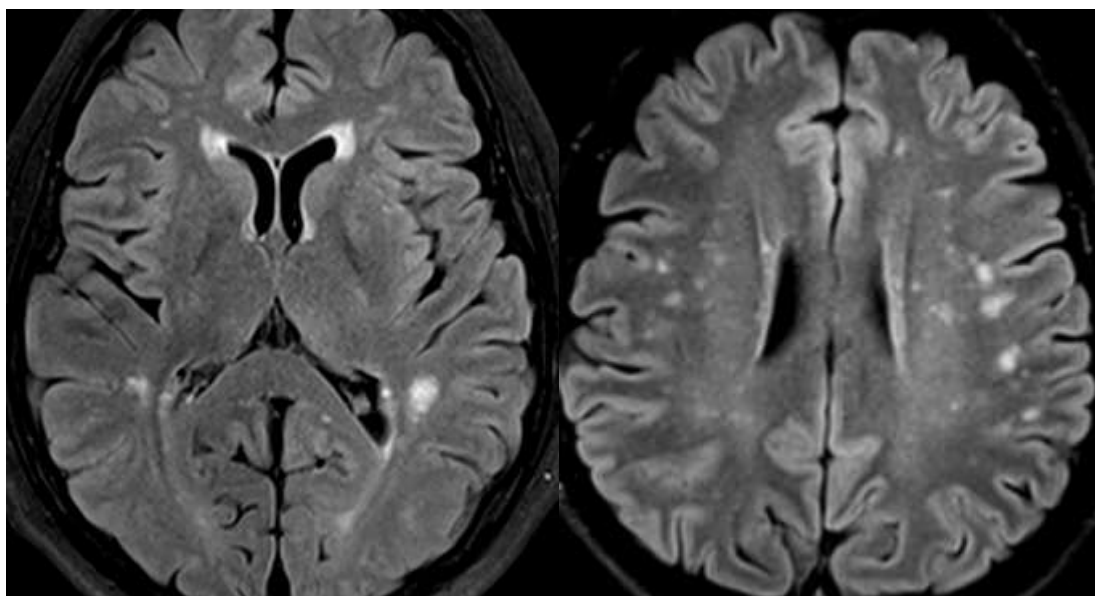


Рис. 3. Легкие изменения в виде небольших «шапочек» около передних рогов (F=1 в перивентрикулярной зоне).
Легкие изменения в виде точечных субкортикальных очагов сосудистого генеза (F=1 в субкортикальной зоне).
Суммарная оценка F=2

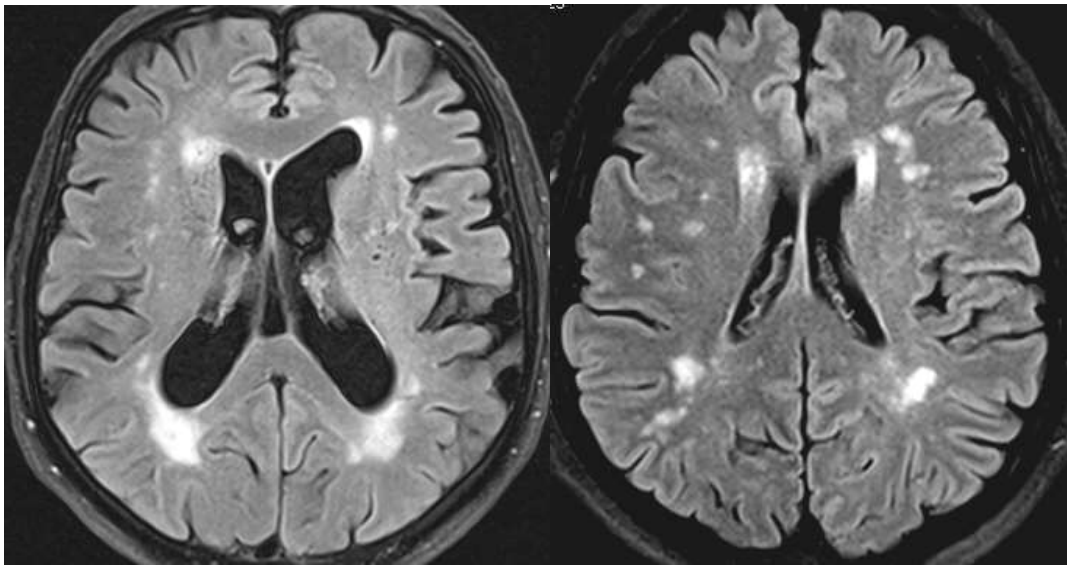


Рис.4. Умеренный лейкоареоз вокруг желудочков (F=2 в перивентрикулярной зоне)
Умеренное поражение субкортикальной зоны с множественными точечными и единичными сливными очагами глиоза (F=2 в субкортикальной зоне)
Суммарная оценка F=4

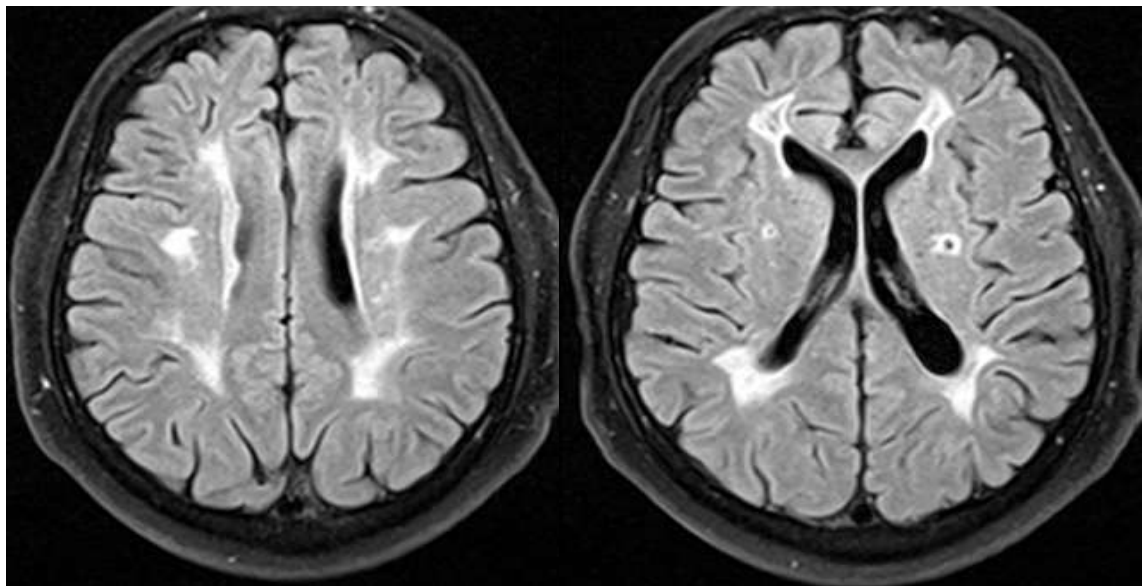


Рис. 5. Формирующийся диффузный лейкоареоз сливного характера в субкортикальной зоне (F=3 в субкортикальной зоне)
Умеренно выраженный лейкоареоз вокруг желудочков (F=2 в перивентрикулярной зоне).
Суммарная оценка F=5

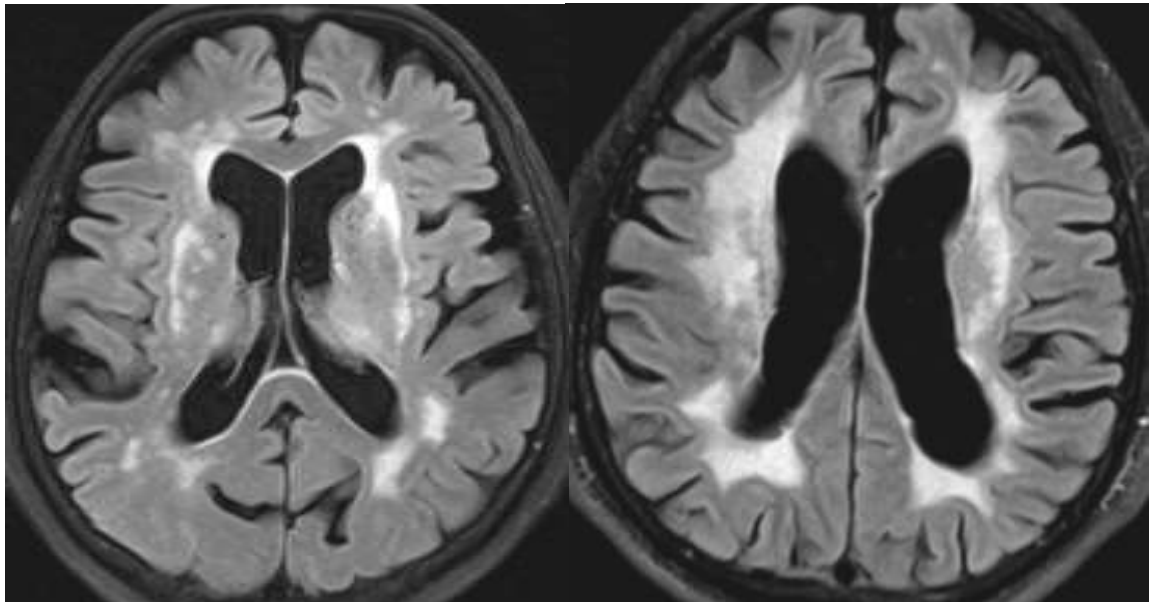


Рис. 6. Выраженное поражение субкортикальной зоны в виде диффузного лейкоареоза (F=3 в субкортикальной зоне).
Выраженный перивентрикулярный лейкоареоз (F=3 в перивентрикулярной зоне)
Суммарная оценка F=6

Однако ученые указывают на сложность прогноза прогрессирования ДЭ при малом или умеренном количестве макроизменений, видимых на МРТ [29]. Данная схема может не обнаружить потенциально высокий риск развития осложнений ДЭ в виде, например, сосудистых когнитивных нарушений (СКН), часто встречающихся на практике случаях у пациентов 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).

ДТ-МРТ – магнитно-резонансная методика, позволяющая получать информацию о расположении структур белого вещества головного мозга, связях между этими структурами и диффузионных характеристиках исследуемого волокна. В среде без барьеров, свободно диффундирующие во всех направлениях

протоны создают изотропную диффузию, представляющую из себя сферу. В нервном волокне протоны перемещаются преимущественно в одном направлении, так как их движение ограничено несколькими слоями миелиновой оболочки аксона. Общее направление движения протонов «вытягивается» вдоль главного вектора в объемный эллипс (рис.7). Направленная диффузия направлением называется анизотропной.

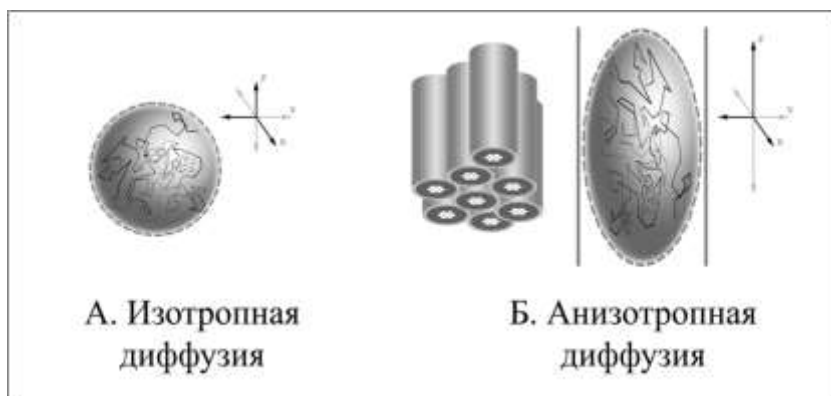


Рис.7. Диффузия молекул воды

Основными количественными показателями, характеризующими диффузионный процесс, и определяемыми при ДТ-МРТ являются коэффициент фракционной анизотропии (КФА) и средний коэффициент диффузии (СКД). С помощью этих скалярных величин возможна оценка (количественная) состояния вещества головного мозга.

При возникновении патологического процесса, который приводит к гибели клеток, разрушению барьеров, препятствующих свободной диффузии коэффициент диффузии, увеличивается, а КФА уменьшается.

Значения КФА измеряется в диапазоне от 0 до 1 (1000), где 0 – это изотропная диффузия, а 1 (1000) – максимальная анизотропная диффузия. 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

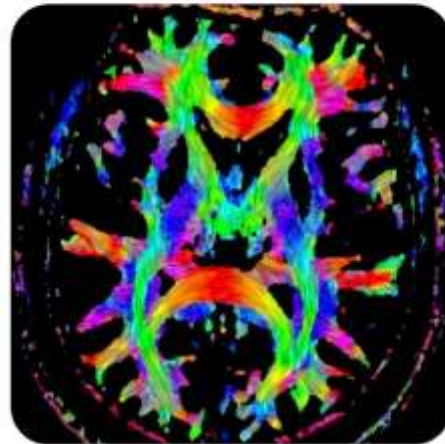
неокортекса, мозолистом теле и базальных ядрах [30, 31]. Числовые значения анизотропии в белых волокнах путей, ответственных за когнитивную функцию, четко коррелируют с когнитивным статусом и не всегда сопоставимы с макроморфологией, видимой при стандартной МРТ.

Учитывая задачу заблаговременного 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. 8).

Параметры последовательности на аппарате Magnetom Verio 3T

12 diffusion directions
TR=3600 ms
TE=95 ms
FOV=230x230 mm
slice – 4 mm
slice q-ty – 25
program duration – 3 min 59 s



Цветная карта фракционной анизотропии
получена в программе
NEURO 3D

Рис. 8. Диффузионно-тензорная МРТ – передовой метод структурной

визуализации проводящих путей головного мозга.

При построении двумерных цветных карт ФА направление диффузионного движения молекул воды кодируется цветом в зависимости от ориентации главного вектора диффузионного тензора.

Красным цветом выделяются волокна, в которых диффузионное движение протонов происходит слева направо (по оси X) – комиссуральные волокна, зеленый цвет – движение спереди назад (по оси Y) – ассоциативные волокна, синие – сверху вниз (по оси Z) – проекционные волокна (Рис. 9).

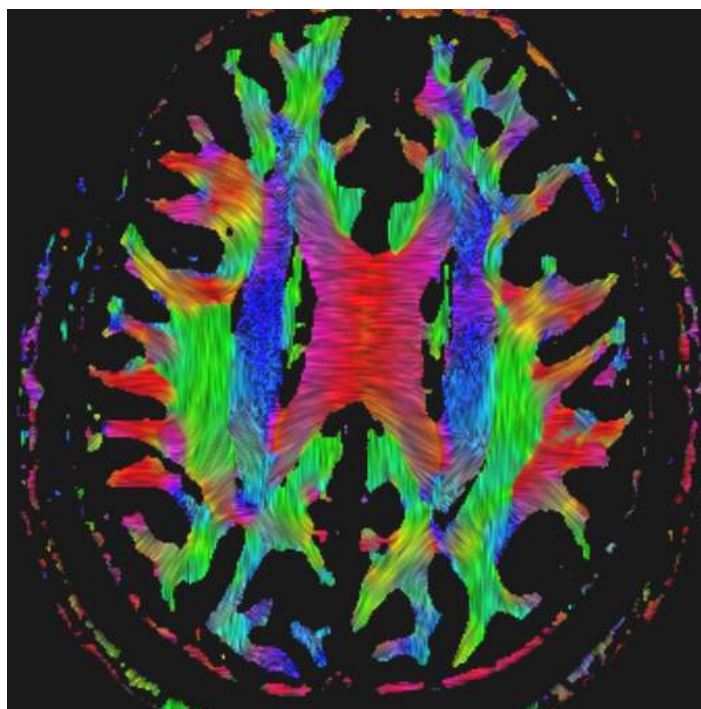


Рисунок 9. Цветная карта фракционной анизотропии (цветовое кодирование диффузионных тензоров)

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, ассоциативные и кортикоспинальные отделы лучистого венца, основные отделы внутренней капсулы и мозолистого тела, нижний продольный пучок, нижний лобно-затылочный пучок, ножки мозга, Варолиев мост (рис. 10).

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 рассчитывают среднее значение. В трактах вытянутой формы используют методику Freehand ROI (свободное контурирование регионов интереса, или же его разновидность – контуринг 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.

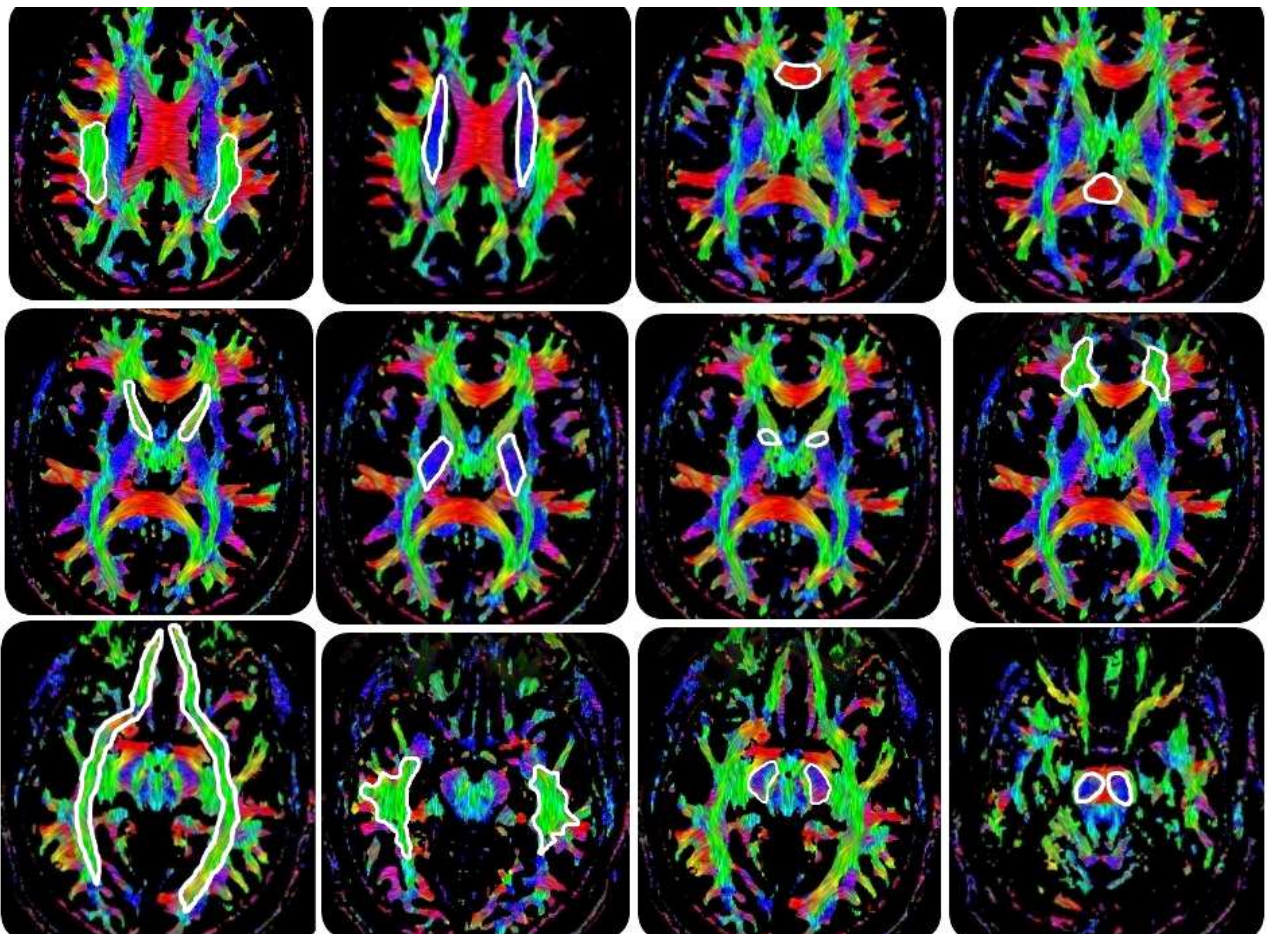


Рис. 10. Измерение КФА в 12 основных зонах интереса – ROI (верхний продольный пучок, лучистый венец по ходу кортикоспинальных трактов, отделы внутренней капсулы и мозолистого тела, передние отделы лучистого венца по ходу ассоциативных трактов, нижний лобно-затылочный пучок, нижний продольный пучок, ножки мозга, Варолиев мост).

Применение ДТ-МРТ в определении диагностических критериев оценки риска когнитивного снижения было проведено у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Проведенное исследование выявило связь между поражением белого вещества головного мозга в виде зон снижения фракционной анизотропии и результатами нейропсихологического тестирования, клинически отметившими наличие когнитивного дефицита в данных пациентов.

Нарушение целостности проводящих путей коррелирует с когнитивными расстройствами. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, имеющих когнитивную дисфункцию, отмечалось снижение КФА в трактах неокортекса лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы (рис. 11).

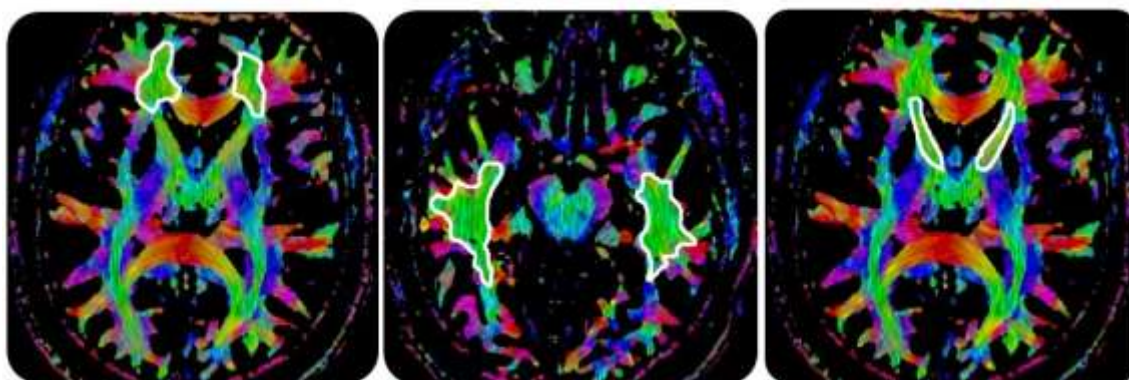


Рис. 11. Три зоны неокортекса лобных и височных долей (передние отделы лучистого венца, нижний продольный пучок, переднее бедро внутренней

капсулы), повреждение которых вызывает риск развития когнитивной дисфункции.

Снижение КФА наблюдалось по ассоциативным волокнам неокортекса, связывающим различные доли одного полушария.

Числовые значения КФА, вычисленные в трактах, ответственных за когнитивную функцию (передние отделы лучистого венца, нижний продольный пучок, переднее бедро внутренней капсулы) могут служить предикторами возможного когнитивного снижения и использоваться для определения так называемого «диапазона риска» (табл.1) [31]

Таблица 1

Проводящие пути белого вещества мозга, поражение которых влечет за собой когнитивную дисфункцию, с диапазоном значений КФА, попадание, или выход за нижнюю границу которого, может является предиктором риска когнитивного снижения

Наименование тракта	Значение КФА	
	Верхняя граница диапазона риска	Нижняя граница диапазона риска
Передние отделы лучистого венца (лобные доли)	ПП – 369 ЛП – 367	ПП – 282 ЛП – 289
Нижний продольный пучок (височные доли)	ПП – 498 ЛП – 497	ПП – 400 ЛП – 400
Переднее бедро внутренней капсулы	ПП – 631 ЛП – 639	ПП – 549 ЛП – 545

Примечание: ПП (правое полушарие), ЛП (левое полушарие)

Методика диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии является эффективной в определении изменений вещества головного мозга на микроструктурном уровне у пациентов с дисциркуляторными заболеваниями головного мозга, позволяет провести количественную оценку коэффициента

фракционной анизотропии интересующих зон и областей и подтвердить вовлечение в патологический процесс белого вещества головного мозга.

5. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООРАЩЕНИЯ

Обследование сотрудников МЧС России проводилось во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. В 2018-19 гг. было обследовано 75 сотрудников МЧС России, в возрасте от 31 до 65 лет (средний возраст $45,6 \pm 7,4$ лет).

Выявлена высокая распространенность артериальной гипертензии в обследованной группе: у 17 (23 %) ГБ 1 степени, у 20 (27 %) – 2 степени и у 4-х пациентов – 3 степени. Распространенность ГБ в этой группе составила 55 %, при этом большинство пациентов характеризовалось отсутствием жалоб на самочувствие при повышении артериального давления и не принимало регулярно гипотензивную терапию.

Асимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования выявлен у 19 (25 %) пациентов, во всех случаях гемодинамически незначимый. ИБС диагностирована у 3-х обследованных. Инсульты в анамнезе были у 5 пациентов. У 1-го пациента диагностирован геморрагический инсульт, который развился на фоне не леченной артериальной гипертензии с высокими цифрами артериального давления. В 2-х случаях был диагностирован ишемический инсульт с тромбозом интракраниальных артерий вертебрально-базилярной системы. Ишемический инсульт в стволе головного мозга развился у женщины 43 лет с отсутствием сосудистых факторов риска и выраженным нарушением гемостаза. Во втором случае ишемический инсульт в мозжечке развился у мужчины 58 лет, на фоне ГБ, гемодинамически незначимого стеноза ВСА, выраженной гиперкоагуляции и стрессовой ситуации на работе. На основании комплексного клинико-лабораторного-инструментального обследования определяли выраженность хронической ишемии головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии

диагностирована у 34 (45 %) обследованных, ДЭ 2 стадии – у 9 (12 %). Поражение белого вещества головного мозга вследствие патологии сосудов малого диаметра диагностирована по результатам стандартной МРТ в 15 (20 %) случаях. Эти изменения были в виде мелких очагов глиоза в количестве от 5 до 30 и соответствовали градации по шкале Fazekas 1 степени в 11 случаях и Fazekas 2 степени в 4 случаях, с преимущественным поражением субкортикальных структур. У 25 обследованных выявлено от 1 до 4 мелких субкортикальных очагов глиоза, что расценено как Fazekas 0. Увеличение индекса передних рогов и ширины III желудочка превышало нормативных данные только у 3 пациентов. По данным трактографии показатели КФА по всем изучаемым трактам были в пределах нормы.

Таким образом, обследованная группа сотрудников МЧС характеризовалась высокой распространенностью гипертонической болезни и дисциркуляторной энцефалопатии при минимальных морфологических изменениях белого вещества головного мозга.

Характеристика условий труда. 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, По результатам опросников, сменный характер труда (по таблице) отмечался у 16 (21 %) обследуемых нами сотрудников МЧС России. У большей части специалистов работа была дневная (по таблице), однако продолжительность рабочего дня у 52 (88) % работников составляла более 8 часов, и количество выходных дней не соответствовало нормативным данным у 46 (78 %) сотрудников МЧС. Ночные выезды и ночные звонки, при дневном графике труда отмечали 22 (36 %) и 37 (62 %) специалистов МЧС соответственно. 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.

Нарушение трудового графика при одновременной нагрузке временем, ненормированным графиком работы, ночными звонками и выездами, непредсказуемостью, где необходимо было моментально включаться в работу, отмечалось у большинства сотрудников с дневным характером труда.

Изменение характера труда за последние 5 лет отмечали большинство сотрудников МЧС. В основном изменения характеризуются увеличением рабочей недели и рабочего дня из-за сокращений персонала. В некоторых регионах отмечали изменение суточного графика труда с переносом начала смены с утренних часов на вечерние (рабочие сутки с 17 до 17 час), что значительно сказывалось на общем самочувствии, внимании.

Обследованная когорта сотрудников МЧС характеризовалась высокой напряженностью труда, ненормированным рабочим днем, необходимостью работать с ночное время даже при дневном (по таблице) характере труда.

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, пространственное восприятие и исполнительные функции.

По данным тестирования, у всех специалистов МЧС России высшие психические функции сохранены.

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 34 (45 %) специалистов МЧС России полностью компенсируется семантической подсказкой, что может

указывать на начальные сосудистые проявления. Выраженного снижения памяти не зарегистрировано, в основном мнестические нарушения наблюдаются в виде легкой дисфункции (27 %).

По скрининговой шкале МОСА все сотрудники МЧС России набрали 26-30 баллов, что соответствует нормативным данным.

Объем внимания практически у всех специалистов МЧС России находится в пределах нормы (98 %).

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

У большинства сотрудников МЧС России зарегистрирована хорошая вработываемость в работу и высокий темп деятельности. Снижение психомоторного темпа выявлено только у 12 (16 %) сотрудников.

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

Изучая эмоциональную сферу, всем сотрудникам МЧС России проводили исследование на наличие тревоги и депрессии. В данной группе эмоциональный фон практически не нарушен. Тревожность повышена у 10 (13 %) пациентов, проявляющаяся начальной симптоматикой. Признаки депрессивного состояния имеются у 3 (4 %) сотрудников 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 30 (40 %) сотрудников МЧС России. Корреляционный анализ показывает, что при наличии жалоб на нарушения сна снижается еще и объем внимания.

Таким образом, сотрудники МЧС России характеризуются сохраненными высшими психическими функциями, с проявлением легкого мнестического дефекта, компенсируемого семантической подсказкой, что может указывать на начальные сосудистые нарушения.

Когнитивные функции характеризуются в основном средним объемом

внимания, средней и высокой концентрацией внимания, высоким темпом деятельности, 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 лабораторного исследования. Программа лабораторного обследования сотрудников МЧС включала комплексную оценку системы гемостаза. Все исследования были выполнены в отделе лабораторной диагностики ВЦЭРМ. Были использованы реактивы фирм производителей оборудования. Качество исследований обеспечивалось проведением внутреннего и внешнего контроля качества лабораторных исследований.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводили с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «BIO LA -230LA» по методу Born G.V.R. Анализ динамики показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой программы. По кривой светопропускания исследовали спонтанную агрегацию тромбоцитов, а также агрегацию тромбоцитов с индукторами агрегации – коллагеном и АДФ в концентрациях 5,0, 2,5, 1,25 и 0,6 мкМ, фирма «Технология-стандарт» Новосибирск, Россия.

Определение показателей плазменного звена гемостаза фибриногена и фактора VIII, а также vWF и показателей фибринолиза, выполняли на анализаторе гемокоагуляции ACL Top (Instrumentation Laboratory, Италия) с использованием наборов реагентов фирмы Instrumentation Laboratory.

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.

С целью интегральной оценки плазменного гемостаза использовали глобальный тест тромбодинамики (ТД) на регистраторе тромбодинамики T2 фирмы «Гемакор», Россия. 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.

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

Оценка активности тромбоцитов выявила нормальные показатели спонтанной агрегации у всех обследованных. При использовании индукторов в различных концентрациях наиболее часто повышение агрегации отмечалось при добавлении АДФ 1,25 мкМ (у 17 %) и снижалась при использовании более низких концентраций АДФ 0,65 мкМ (у 7 %). В целом, нарушения агрегации тромбоцитов были не характерны для обследованной группы.

Анализ данных исследования показал, что почти у половины обследованных лиц были выявлены повышенные уровни маркеров гиперкоагуляционных состояний. Так, у 36 человек из 75 (48 %) фактор VIII был выше верхней границы референтного интервала, фактор Виллебранда был повышен у 34 из 55 (61,8 %). Повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), свидетельствующий об угнетении фибринолиза, был выявлен у 28 из 55 (52,7 %). При этом только у 7 человек из 75 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 25 человек из 75 (33 %). Спонтанные сгустки в пределах 30 мин измерения формировались у 18 пациентов из 75

(24 %). После дополнительного центрифугирования и проведения повторного теста тромбодинамики спонтанные сгустки появлялись только у 4-х обследованных, что свидетельствовало о наличии у остальных 14 пациентов микровезикул, образование которых активирует систему плазменного гемостаза.

Признаки гиперкоагуляционного синдрома достоверно чаще наблюдались в группе пациентов со сменным характером труда. Для группы пациентов с ненормированным режимом труда было характерно сочетание повышенных уровней СРБhs и FVIII, что свидетельствует о воспалительном повреждении эндотелия и риске развития гиперкоагуляционного синдрома (табл. 2).

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у сотрудников МЧС России с различным режимом труда (Me [Q25; Q75])

Показатели (референтный интервал)	Группы сотрудников МЧС		
	1	2	3
F VIII, % (50-150)	127,5 [117,0; 145,0]	179,5[120,0;132,0]*	168,0[163,0;170,0]*
V, мкм/мин (< 35)	35,9 [30,2; 39,0]	53,4 [51,3; 58,2]*	38,3 [33,1; 40,9]
TSP, мин. (> 30)	33,0 [32,0; 34,0]	20,6 [19,0; 25,0]*	31,5 [23,6; 35,0]
Агрегация тромбоцитов:			
Спонтанная (1,0-1,5)	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,3]
АДФ 1,25 мкмоль (2,5-9,2)	7,0 [5,5; 8,2]	7,9 [4,9; 8,1]	7,0 [3,9; 8,3]
С-реактивный белок hs, мг/л (< 2,0)	1,9 [1,4; 2,0]	2,3 [0,8; 4,6]	3,4 [0,8; 6,3]*

Примечание: V – скорость роста сгустка; TSP – время образования спонтанных сгустков; 1 – группа с дневным режимом работы; 2 – группа со сменным характером труда; 3 – группа с ненормированным режимом труда; * - P < 0,05 по сравнению с 1-ой группой.

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 ($p < 0,01$) и объема внимания ($p < 0,05$). Степень поражения белого вещества по шкале FAZEKAS коррелировала со снижением объема памяти ($p < 0,01$) и снижением психомоторного темпа ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$). 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.

6. ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

Оценка состояния здоровья сотрудников МЧС молодого и среднего возраста выявила наличие высокой распространенности, не диагностированной ранее артериальной гипертензии, с отсутствием постоянной гипотензивной терапии и отсутствием жалоб на самочувствие при повышении артериального давления. В тоже время наличие взаимосвязи повышенного АД с гиперкоагуляцией по данным литературы и развитием сердечно-сосудистой патологии определяет необходимость контроля АД и назначения гипотензивной терапии для первичной и вторичной профилактики. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения диспансерного наблюдения за артериальным давлением у всех сотрудников МЧС.

Все обследованные сотрудники МЧС, вне зависимости от характера труда характеризовались отсутствием когнитивных и эмоционально-волевых нарушений. В тоже время у 47 % обследованных выявлено снижение слухоречевой памяти и психомоторного темпа, что может быть проявлением

астении и снижения функциональной активности центральной нервной системы. Использование *таблиц по Крепелину* и теста 5 слов можно рекомендовать в качестве скрининговых методик для оценки работоспособности, психомоторного темпа, устойчивости, концентрации, переключаемости внимания, наличие истощаемости и слухоречевой памяти.

Комплексная оценка системы гемостаза показала отсутствие значимых изменений тромбоцитарного гемостаза по результатам оценки агрегации тромбоцитов при значительной активации плазменного гемостаза по данным теста тромбодинамики. Для группы пациентов с ненормированным режимом труда было характерно сочетание повышенных уровней СРБhs и FVIII, что свидетельствует о воспалительном повреждении эндотелия и риске развития гиперкоагуляционного синдрома. Наиболее выраженные нарушения гемостаза были зафиксированы в группе пациентов со сменным характером труда в сочетании с высоким психо-социальным стрессом. Эти изменения проявлялись в достоверном увеличении скорости образования сгустков и формированием спонтанных сгустков в тесте тромбодинамики и возрастанием активности фактора свертывания VIII. Эти изменения были также ассоциированы с наличием артериальной гипертензии. Эти данные позволяют рекомендовать проведение скрининговых исследований оценки гемостаза с использованием теста тромбодинамика, оценки фактора VIII и уровня СРБhs.

Наше исследование подтвердило существующие представления о том, что хронический стресс и десинхроноз сдвигают гемостатический баланс между коагуляцией и фибринолизом в сторону хронического гиперкоагуляционного состояния, потенциально увеличивающего риск тромботической болезни. Реализация данного состояния в развитие тромбоза интракраниальных артерий была зафиксирована в двух случаях госпитализации сотрудников МЧС с ишемическим инсультом. Особенности развития инсульта в этих случаях был молодой возраст, развитие инсульта на фоне стрессовых ситуаций и наличие при госпитализации признаков выраженной гиперкоагуляции по тесту тромбодинамики. Эти данные подчеркивают практическую значимость оценки

гемостаза, и необходимости проведения профилактических мероприятий в случаях выявления гиперкоагуляции.

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. Проводимые нами многолетние наблюдения за участниками ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС с цереброваскулярными заболеваниями и уже развившимися когнитивными нарушениями и макро- и макроизменениями головного мозга убедительно показывают связь между нарушениями гемостаза, микрососудистым поражением головного мозга по данным МРТ и когнитивными нарушениями. Эти данные опубликованы в ряде статей и методических рекомендациях (31, 32, 33). Изменения, выявляемые у сотрудников МЧС молодого и среднего возраста имеют ту же направленность, только на более ранних стадиях, когда уже имеют место нарушения гемостаза, начальные морфологические изменения головного мозга при сохранении когнитивных функций. 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 болезней системы кровообращения. 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. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update // *European Heart Journal*. 2016. Vol.37, N42. P.3232-3245.
2. Hjemdahl P., von Känel R.. Haemostatic effects of stress.// In: *Stress and Cardiovascular Disease*. London, England: Springer. 2012. P. 89–110.
3. von Känel R., Mills P.J., Fainman C. et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? // *Psychosom. Med.* 2001. Vol.63, N4. P.531–544.
4. Waldstein S.R., Kop W.J., Katzel L.I. et al. Hemostasis and endothelial function. // In: *Cardiovascular Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer; 2013.
5. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions // *J. Occup. Health Psychol.* 1996. Vol.1, N1. P.27–41.
6. Theorell T., Karasek R.A. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research // *J. Occup. Health Psychol.* 1996. Vol.1, N1. P.9–26.
7. Frimerman A., Miller H.I., Laniado S., Keren G. Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress // *Am J. Cardiol.* 1997. Vol.79, N1. P.72–75.
8. Anthony W., Austin N., Wissmann T., von Känel R. Stress and Hemostasis: An Update // *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. Vol.39. P.902–912.
9. Журкин К.И., Злобина О.В., Иванов А.Н. и др. Изменения микроциркуляции и гемокоагуляции при экспериментальном световом десинхронозе // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016. №3(67). С. 164-166.
10. Злобина О.В., Журкин К.И., Николашкина А.Д. Регуляция кровотока в микроциркуляторном русле и функциональное состояние системы гемостаза при экспериментальном световом десинхронозе. // В сборнике материалов Всероссийской научно-практической конференции

медународным участием «Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики», Саратов, 26-28 апреля 2017 г., С.110-113.

11. Fujino Y., Iso H., Tamakoshi A., et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol.164. P.128 – 135.
12. Amir O., Alroy S., Schliamsen J.E., et al. Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts // *Am. J. Cardiol.* 2004. Vol. 93. P.947 – 949.
13. Организация работы с резервом кадров в органах МЧС России / А.В. Матюшин [и др.] // Методическое пособие. М., 2006. С. 160.
14. Чермянин С.В. Методологические аспекты диагностики нервно-психической неустойчивости у специалистов экстремальных видов деятельности / С.В. Чермянин, В.А. Корзунин, В.В. Юсупов // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2008. № 4. С. 49-53.
15. Чермянин С.В. Психофизиологические паттерны успешности профессиональной деятельности военнослужащих подразделений гражданской обороны МЧС России / С.В. Чермянин, Л.Н. Чугунова, Г.А. Староверова // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2007. № 2. С. 38-45.
16. Шамрей В.К. Психофизиологические особенности деятельности спасателей / Шамрей В.К. // *Психиатрия войн и катастроф.* / Учебное пособие. 2015.
17. Алексанин С.С. Анализ профессиональной нагрузки спасателей МЧС России, гигиеническая оценка тяжести и напряженности их труда / С.С. Алексанин // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2007. № 1. С. 59-63.

18. Северин Н.Н. Модель профессионально-коммуникативной подготовки руководителей ГПС МЧС России / Н.Н. Северин, Т.В. Масаева // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». 2011. № 11. С. 137-142.
19. Селиков В.Л. Интеллектуально-психологические признаки рискогенности руководителей подразделений МЧС России / В.Л. Селиков // Пожары и чрезвычайные ситуации: предотвращение, ликвидация. 2009. № 3. С. 84-89.
20. Лебедев В.И. Личность в экстремальных ситуациях / В.И. Лебедев. – М., 1989. 125 с.
21. Соловьева Л. С. Психология экстремальных состояний / С. Л. Соловьева. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2003. 127 с.
22. De Bacquer D. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study // *Int. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 38, N 3. P.848-854.
23. Marti-Fabregas J., Valencia C., Pujol J., Garcia-Sanchez C., Marti-Vilalta J.L. Fibrinogen and the amount of leukoaraiosis in patients with symptomatic small-vessel disease // *Eur. Neurol.* 2002. Vol. 48. P.185–190.
24. Gordon L. Can haemostatic factors predict atherothrombosis? // *Internal. and Emergency Medicine.* 2011. Vol. 6, N 6. P.497–501.
25. Lee Y.J., Jy W., Horstman L.L. et al. Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts, and multiinfarct dementias // *Thromb. Res.* 1993. Vol. 72. P.295 – 304.
26. 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. Vol. 16. P. 26-32.
27. 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. Vol. 27. P.131 –137 .
28. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease // *Stroke Vasc. Neurol.* 2016. Vol.1, N3. P.83-92. – doi:10.1136/svn-2016-000035.
29. 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, N 6. P.1160-1169. – doi:10.1007/s00415-014-7332-9.

30. 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, N 2. P.124-129.
31. 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.
32. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Старцева О.Н., Вавилова Т.В. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения //Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. № 4. С. 57-65.
33. Серебрякова С.В., Левашкина И.М. Определение диагностических критериев в оценке риска когнитивного снижения при дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии / под редакцией С.С. Алексанина // Методические рекомендации. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2018. – 48 с.