

ТРОМБОЗЫ, ТРОМБОЭМБОЛИИ И СТАРЕНИЕ

П. Воробьев, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: redvrach@rusvrach.ru

Старение – это процесс снижения функциональных резервов всех тканей и систем организма, связанный с процессами воспаления и тромбообразования с последующим замещением соединительной тканью.

Ключевые слова: фибропластический процесс, тромбоз, антиагреганты, пероральные прямые антикоагулянты.

Старение наиболее правильно определить как совокупность снижения функции тканей, органов и систем организма, или, тезисно, – как накапливающаяся с годами хроническая полиорганная недостаточность. Это – здоровая старость, без тяжелых заболеваний отдельных органов, при которых, очевидно, моноорганное поражение может являться фактором преждевременного ускоренного старения и смерти. При моноорганной патологии (например, при остром инфаркте миокарда) смерть может наступить и тогда, когда старение остальных органов еще не столь выражено, как при естественном старении. Или болезнь Альцгеймера – прямое повреждение мозговых структур; при этом человек долгое время выглядит относительно «крепким», и лишь при специальном обследовании у него выявляются сердечная недостаточность на ранних стадиях и снижение функции почек. Кстати, в МКБ-10 есть рубрика «смерть от старости», которая практически не используется при шифровании причины смерти в нашей стране: мы почему-то уверены, что все погибают от болезней или травм, а то, что человек может угаснуть и без видимой причины, у нас считается чем-то необычным.

Надо заметить, что недостаточность многих органов в настоящее время диагностировать медицина не умеет. В диагноз выносятся лишь хроническая сердечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность. Дыхательная недостаточность выявляется по существенному снижению оксигенации крови, одышке; о хронической дыхательной недостаточности упоминают лишь в связи с хронической обструктивной болезнью легких. О печеночной недостаточности говорят в случае, когда в крови появляется билирубин или снижается ее белковосинтетическая функция, да и то обсуждается, скорее, острый процесс. Диагноз кишечной недостаточности звучит просто странно, хотя, если задуматься, для пожилого возраста это очень характерно – нарушение пищеварительной и эвакуаторной функций кишечника. Иногда говорят про недостаточность костномозгового кроветворения, но доказательств снижения этой функции с возрастом нет. Сенильные изменения кожи хорошо известны, хотя здесь термин «недостаточность» не используется – чаще говорят об атрофии. Строго говоря, атрофия всегда сопровождается функциональными нарушениями, в некоторой степени между морфологическими изменениями и функциональным резервом должен стоять знак равенства. Впрочем, ни у кого не вызывает сомнения недостаточность

функции глаза (поражение сетчатки – атрофия и изменения хрусталика) и уха – будь то слуховой аппарат или координация равновесия.

Еще одно вполне известное всем замечание: все органы и системы нуждаются в питательных веществах и кислороде для поддержания своих функций. А так как функции разные, в одних случаях зависимость от кровоснабжения выражена ярко, в других – она не столь однозначна. Частота сокращений сердца подвержена большим колебаниям – от 30–40 (у спортсменов в покое и при нарушениях проводимости) до 120 и даже до 200 (при нагрузке). Ясно, что усиление сердечбиения сопровождается повышением коронарного кровотока, и если резерв кровопроводящей системы по тем или иным причинам снижен, наступает ишемия. Клинически это несоответствие между потребностью в крови с кислородом и пропускными возможностями коронарных сосудов проявляется стенокардией: болевыми ощущениями из-за раздражения рецепторов молочной кислотой, образующейся при анаэробном энергетическом процессе.

Другой орган, требующий огромного кровотока, – почки. Через них проходит чуть ли не 1/5 часть всей крови, перекачиваемой сердцем. За 1 сутки они фильтруют 100 л мочи и 99 л активно всасывают обратно. Последний процесс – реабсорбция – еще и крайне энергозатратен. Если кровоток через почки снижается, начинается подъем артериального давления, чтобы вернуть ситуацию к обычной. Заметим, что у «здорового пожилого» человека за 1 сутки фильтруется всего 35–40 л мочи – это и есть видимый и хорошо определяемый результат старения.

О регуляции кровотока в других органах известно меньше, если не сказать, что неизвестно совсем. Однако общим для всех органов является такая особенность, как возможность перекрытия магистрального кровотока атеросклеротической бляшкой. Хорошо известен критический стеноз для коронарных артерий, почечных артерий, артерий нижних конечностей. Менее значимы стенозы артерий, питающих головной мозг, во всяком случае именно стеноз, как правило, не обсуждается с клинических позиций.

Кроме механического препятствия на пути кровотока, бляшки опасны развитием на них тромбов с последующим их отрывом и эмболией в соответствующем бассейне. Развиваются инфаркты органов: миокарда, почки, головного мозга. Размер инфаркта зависит от диаметра обтурированного эмболом сосуда.

Во всем сказанном ничего нового нет. Однако стенозы, нарушения кровотока возможны не только в магистральных сосудах – аналогичные процессы идут и в сосудах меньшего калибра, но об этом – позже.

Тромбоз не бывает просто так – ему нужны условия. Обычно обсуждаются следующие: локальное изменение сосудистой стенки, к которому прикрепляется тромб, и готовность крови к свертыванию – гиперкоагуляция. Способствуют тромбозу тромбофилии. Современная классификация последних изложена З. Баркаганом более 15 лет назад и справедливо названа «учением о тромбофилиях». Это учение развивает на современном этапе триаду Вирхова: внутрисосудистое образование тромба вызывается локальными изменениями сосудистой стенки, замедлением кровотока (а теперь понятно, что и турбулентными изменениями ламинарного потока) и активацией свертывающей системы (здесь и собственно активация свертывания, и уменьшение антисвертывающих, а также фибринолитических механизмов). Сотни болезней, синдромов, состояний, в том числе

генетически детерминированных, могут повышать вероятность свертывания крови.

Для пожилых значение генетических тромбофилий (изменения количества или качества факторов свертывающей системы крови или естественных антикоагулянтов) в развитии у них тромбозов, по-видимому, становятся уже не столь существенны. Генетические полиморфизмы должны реализоваться на протяжении предшествующей жизни человека. В пожилом возрасте основными, наиболее частыми тромбофилиями следует считать связанные с сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, хроническими инфекциями. При всех этих состояниях в крови постоянно идет субкомпенсированное внутрисосудистое ее свертывание — хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Он обладает рядом особенностей, отличающих его от острых форм: нет видимых тромбов и массивного нарушения микроциркуляции, не истощаются факторы свертывания, антикоагулянты и тромбоциты, уходящие при остром процессе в тромбы. Важным становится снижение активности фибринолиза, иначе говоря, микросгустки плохо растворяются и надолго нарушают кровоснабжение периферических тканей.

Но вернемся к хронической полиорганной недостаточности. Важнейшим элементом старения является развитие соединительной ткани — фиброз. Ткани органов постепенно замещаются соединительной, а функция (точнее, функциональные резервы) снижается. Сегодня неплохо известен механизм такого перерождения. В общем виде он описан еще в 1966 г. И. Давыдовским применительно к атеросклерозу: «плазморрагические, фибринолитические и фибропластические процессы составляют генетическую триаду при атеросклерозе, являясь его инициаторами и основными двигателями. Особенно важно подчеркнуть динамическое единство этих систем и факторов проницаемости. Конкретным выражением такого единства является постоянно идущий микротромбоз (пристеночный, внутрисстеночный) с последующим его фибринолизом и фиброплазией». В этой формуле интересны именно сопоставления между фиброзом и свертыванием крови, а также внутрисосудистые процессы коагуляции и свертывание крови в сосудистой стенке.

Что сегодня расшифровано в механизмах такого процесса? На месте повреждения сосудистой стенки или воспаления в ней идет прикрепление (адгезия) тромбоцитов. Пластинки распластаются и закрывают «пробоину» своими телами, создавая своеобразный «пластырь». Это явление относится к так называемому первичному, или клеточному, гемостазу. Процесс адгезии происходит повсеместно, постоянно.

Тромбоциты переносят в себе так называемый тромбоцитарный фактор роста. Нужен он для стимуляции ... фибропластического процесса: развития соединительной ткани на месте повреждения. Но не только этот процесс происходит в зоне воспаления и повреждения. Различные воспалительные цитокины, клетки, образуют классический очаг воспаления. В нем обязательно надо выделить макрофаг — ключевую клетку как для воспаления и иммунного ответа, так и для свертывания крови: активация макрофагов одновременно ведет к активации указанных реакций. Макрофаги, насытившиеся липидами (последние являются «участниками» воспалительного ответа, выполняя транспортные и энергетические функции), становятся «пламенеющими клетками»; их всегда обнаруживают в очаге воспаления.

Происходящее в очаге воспаления с точки зрения клеточных взаимодействий хорошо изучено группой З. Габбасова. Оказалось, что в очаг, подчиняясь зову цитокинов, мигрируют стволовые костномозговые клетки различных генераций, циркулирующие в крови. Одновременно там же обнаруживаются клетки-предшественницы костной ткани, из которых образуются остеокласты и остеобласты. В очаге воспаления появляются эктопическое внекостномозговое кроветворение и остеобразование. Теперь стало понятно, почему в атероматозной бляшке столько кальция, что она хрустит, когда ее режут ножом: это маленькие кусочки новообразованной кости в стенке сосудов.

Примерно так выглядит в настоящее время патогенез соединительнотканного перерождения тканей, включая сосудистую стенку. Важно (хотя, было очевидно и ранее), что механизм один для различных органов и тканей. Еще одна существенная черта этого механизма — он самоподдерживается, по сути являясь порочным кругом. Постоянное воспаление, тканевая ишемия, стазы поддерживают внутрисосудистое, пристеночное и внутрисстеночное тромбообразование, а оно усугубляет, с одной стороны, соединительнотканное новообразование, с другой — реакции воспаления.

Не случайно атероматозная бляшка в крупном сосуде становится источником тромбов. Тромбы могут расти как на поверхности собственно бляшки, так и ниже нее, по течению крови, в образующемся «омуте-водовороте». Это хорошо показано в работах Г. Гурия, построившего математическую модель тромбообразования на стенозирующей бляшке и подтвердив эту модель в экспериментах *in vitro*. Рост тромба начинается дистальнее стеноза, и долгое время образующийся сгусток кровотоком смывает дальше, на периферию, но затем, почти внезапно, скачкообразно, картина меняется, и тромб вырастает с дистального участка в проксимальный, в некоторых случаях полностью перекрывая кровоток в месте стеноза. В живом организме данный процесс, вероятно, находится в стабильном равновесии, но изменение этого равновесия приводит к тромбозу. Причин, триггеров к изменению равновесия может быть множество, не исключая, кстати, и эмоциональные. Тут важно все — и текучесть (реология) крови, и выброс прокоагулянтов (адреналин, напомним, сильнейший активатор агрегации тромбоцитов), и ритмичность движения крови, ламинарность ее потока, скорость течения по сечению и скорость сдвига. Мы сегодня не учитываем всех этих факторов, но знаем об их существовании.

Классическим примером значения ритмичности и ламинарности кровотока является образование тромбов в ушке предсердия при мерцательной аритмии и при частой экстрасистолии. Никакой иной причины, кроме турбулентности крови и, возможно, гиперкоагуляционного состояния, для этого нет. Тем не менее тромб образуется и нередко стреляет эмболами в различные артериальные бассейны, наиболее значимым из которых является бассейн головного мозга, а иногда инфицируется.

Таким образом, можно сформулировать основную идею высказанной нами ровно 10 лет назад теории старения: старение — это процесс снижения функциональных резервов всех тканей, органов и систем организма, связанных с процессами воспаления и тромбообразования, с последующим замещением соединительной тканью; основную патогенетическую роль в этом процессе играют активация тромбоцитов, действие ростовых факторов, стимулирующих рост соеди-

нительнотканых элементов и эктопический остеонеогенез. Эта теория носит название тромбоцитарно-эндотелиальной, что подчеркивает ключевой механизм развития процессов: взаимодействие тромбоцитов и поврежденного сосудистого эндотелия.

Одно из наиболее частых тромботических явлений — тромбоз глубоких вен голени. К его особенностям относятся почти полное отсутствие клинической симптоматики и обратимость процесса. Тромбы в венах возникают очень часто, например при сидении с пережатыми под коленями сосудами в течение примерно 40 мин (а обычно — это время, которое проводит пожилой человек перед экраном телевизора). Тромбы эти рыхлые, хорошо и быстро лизируются, не приводя, как правило, к каким-нибудь последствиям.

Однако при более длительной иммобилизации, даже при отсутствии сдавления сосудов, тромб из дистальных отделов венозного бассейна голени может расти в проксимальные, доходя до полых вены. В этом случае тромб уже не связан с венозной стенкой, он флотирует в просвете вены. При механическом давлении он легко фрагментируется, и тромботические массы через правые отделы сердца попадают в бассейн легочных артерий. В зависимости от калибра сосуда клиническая картина может варьировать от минимальных изменений с последующим развитием пневмонии до развернутой картины острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Последняя обнаруживается в преобладающем большинстве случаев у умерших в стационаре — настолько велико ее значение, хотя она, как правило, не диагностируется прижизненно и не является непосредственной причиной смерти.

Велика роль тромботических процессов в развитии инфекционных процессов и осложнений. Бактерии выделяют эндотоксины, которые активизируют тромбообразование. Тромб окружает размножающиеся бактерии валом, непреодолимым для иммуноглобулинов, лимфоцитов и макрофагов, создавая тем самым оптимальную среду для их развития. В тромб практически не проникают и антибиотики. К счастью, фибринолитические процессы разрыхляют образовавшийся тромб в ближайшие 2 ч после его образования, и бактерии контактируют с системой иммунитета. Если фибринолиз нарушен (это часто бывает у пожилых людей), тромб долго не разрушается и становится источником постоянного выделения бактерий и их диссеминации по организму с развитием септического процесса. Именно этим неприятны инфекции у пожилых: они диссеминируют, плохо поддаются лечению, имеют тенденцию к хронизации и рецидивированию.

И, наконец, еще одна «связь» — тромбозов и злокачественных образований. Любая опухоль резко повышает склонность к тромбозу, известно, что идиопатический рецидивирующий тромбоз практически всегда служит проявлением опухоли, даже если она ничем не обнаружила себя клинически. Биологический «смысл» в этом такой же, как и в связи бактерии—тромбозы. Опухолевые клетки «склонны» отграничивать себя от влияния окружающих тканей, опухолевая ткань отличается от здоровой отсутствием регуляторных влияний. Известны тесные корреляции между метастазированием опухолей и тромбоэмболическими процессами. Высказана даже мысль, что метастазы, как и бактериальные конгломераты, растут в тромбах.

Таким образом, роль и значение тромботических и тромбоэмболических процессов в старении в целом и в развитии наиболее значимых болезней пожилого возраста — коронар-

ных тромбозов, мозговых эмболий, инфекций и опухолей, недостаточности органов — весьма значительны. С другой стороны, арсенал средств, воздействующих на гемостаз, в настоящее время весьма разнообразен.

Для оценки эффективности тех или иных медицинских технологий, включая применение лекарств, все чаще используют не промежуточные (суррогатные) точки оценки (снижение артериального давления или уменьшение уровня сахара в крови), а конечные: мягкие — сердечно-сосудистые события (например, инфаркт, инсульт) и твердые — все, что связано с удлинением жизни. Для проблем старения и влияния на него именно конечные точки оценки эффективности имеют наибольшее значение.

Самым, пожалуй, главным препаратом, действующим на гемостаз, была и остается ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин). Среди важных ее преимуществ не последнее место занимает приемлемая цена, позволяющая считать этот препарат общеупотребительным и общедоступным. Второе важнейшее свойство — влияние одновременно на процессы воспаления и агрегации тромбоцитов, причем через 1, общий для этих реакций, механизм воздействия на циклооксигеназу-1. Конечно, у АСК много побочных эффектов, в частности — язвенно-геморрагический, отрицательное влияние на почечные функции. Но по общему индексу продления жизни (если таковым признать различные конечные точки и частоту употребления препарата в популяции) АСК пока на 1-м месте.

Другие антиагреганты не показали большей активности, чем АСК (при использовании, подчеркнем, конечных точек оценки), даже несмотря на то, что обладают более выраженным и стойким антиагрегационным эффектом. Не случайно сегодня АСК включена во все программы длительного профилактического лечения сосудистых заболеваний. Вместе с тем сочетание 2 антиагрегантов (например, АСК и дипиридамола) значительно более эффективно, чем результат применения каждого препарата по отдельности; частота осложнений при этом не растет.

Вторая группа массово употребляемых препаратов, оказывающих положительное влияние на тромботические процессы, — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Конечно, формально это совсем иной класс препаратов, но и АСК формально — противосвертывательное средство. Эти препараты оказывают действие *in situ*, в сосудистой стенке, снижая ее протромботический потенциал, не являясь непосредственно ни антикоагулянтами, ни антиагрегантами. Но поскольку процессы адгезии и агрегации тромбоцитов и свертывания крови, происходящие в сосудистом русле и в сосудистой стенке, интимно связаны между собой, ИАПФ вполне можно считать нетрадиционными противосвертывающими средствами. Тем более, что они универсальны при самых разных заболеваниях и их действие меньше всего связано с гипотензивным эффектом. Эту роль ИАПФ еще предстоит тщательно изучить.

По сути, геронтопротекторами являются различные антикоагулянты. Они используются для профилактики тромбозов и тромбоэмболий (например, для профилактики ишемического инсульта при мерцании предсердий и частой экстрасистолии), или ТЭЛА после операции, или у обездвиженных больных. Они используются и при лечении ДВС-синдрома.

В амбулаторном секторе для длительного лечения в первую очередь применяются непрямые антикоагулянты, снижающие синтез так называемых факторов протромбинового

комплекса — тех факторов свертывания, которые синтезируются преимущественно в печени. Антикоагулянтное действие этих препаратов достигается за счет снижения уровня факторов свертывания, контролируется эффект по протромбиновому времени, которое для удобства выражается международным нормализованным отношением (МНО). Считается, что профилактический антикоагулянтный эффект выражен при МНО 2–2,5, более высокие показатели МНО связаны с ростом риска кровотечений.

В настоящее время наиболее употребительным в России и во всем мире среди непрямых антикоагулянтов является варфарин. Его дозу обязательно титруют, чтобы получить искомую величину МНО; после достижения этой величины не реже 1 раза в месяц необходимо определять показатель МНО для контроля. У небольшой части населения имеется генетически детерминированная повышенная чувствительность к варфарину, в этом случае для достижения рабочих показателей МНО достаточно существенно меньшей дозы препарата. На показатель МНО, а следовательно, на возможность побочных реакций, могут воздействовать питание, запор, алкоголь: у пожилого человека, как уже говорилось в начале статьи, функциональные резервы печени снижены, поэтому «двойной удар по печени» лекарства, блокирующего синтетическую функцию, и гепатотоксических ядов (алкоголь, аммиак, продуцируемый бактериями в кишечнике) сопровождается непредсказуемыми последствиями. Кроме того, в нашей стране есть несколько препаратов варфарина, судя по всему, не соответствующих друг другу (в частности, с разным содержанием действующего начала в таблетке). Поэтому переход с одного препарата на другой может оказаться роковым: нередко развиваются желудочно-кишечные кровотечения. Врачам надо помнить, что система фармаконадзора в стране отлажена крайне плохо, и большинство случаев осложнений остаются незарегистрированными. Все это делает применение варфарина опасным и неудобным.

Гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные) не нашли применения при длительной амбулаторной

терапии, так как инъекционные формы лекарств неудобны в практике. Но им на смену пришли принципиально новые препараты: прямые ингибиторы отдельных факторов крови в таблетированной форме. Один из зарегистрированных в нашей стране препаратов (ривароксабан) ингибирует Ха-фактор, другой (дебигатран) — Па-фактор (тромбин). Эти препараты останавливают свертывание крови не менее эффективно, чем гепарины. В профилактических дозах они не требуют контроля временных показателей свертывания крови. Частота осложнений в контролируемых исследованиях не выше, чем при применении варфарина. Это значит, что в типичной практике эти препараты гораздо безопаснее непрямых антикоагулянтов. Изучение новых пероральных прямых антикоагулянтов реально только начинается, так как они всего несколько лет назад появились в клинической практике. Но уже доказано отчетливое профилактическое действие этих препаратов при тромбоэмболических синдромах — мозговой и легочной эмболии. Влияние на процессы микроциркуляции, воспалительно-гемостатических реакций еще предстоит изучить, но очевидно, что непрямые антикоагулянты займут достойное место в этой группе геропротекторов.

Таким образом, предлагаемая тромбоцитарно-эндотелиальная теория старения — не просто еще один «разговор на тему», это — реальный выход в клиническую практику профилактики и лечения многих болезней, среди которых на 1-е место следует поставить предупреждение сосудистых катастроф — главной причины укорочения жизни пожилых больных.

THROMBOSES, THROMBOEMBOLISMS, AND AGING

Professor P. Vorobyev, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aging is a process of diminished functional reserves of all tissues and systems, which is associated with inflammation and thrombogenesis with further connective tissue replacement.

Key words: fibroplastic process, thrombosis, antiaggregants, oral direct anticoagulants.