



Риск нарушений мозгового кровообращения у больных с церебральным атеросклерозом в зависимости от состояния системной регуляции кровотока

А.Ж. Бекбосынов

Коммунальное государственное казённое предприятие на праве хозяйственного ведения
«Павлодарская городская больница №1», г.Павлодар, Казахстан

Проведено комплексное клиническое обследование 53 больных, перенёсших ранее транзиторные ишемические атаки, в возрасте от 46 до 70 лет, в том числе 38 (71,7%) женщин и 15 (28,3%) мужчин. Средний возраст обследованных составил $62,4 \pm 1,7$ года.

Осуществлён анализ показателей системы гемостаза, содержания метаболитов NO в крови и моче, эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (по данным УЗДГ).

Выявлено наличие комплекса нарушений системной регуляции кровотока с общей направленностью на его снижение у больных с атеросклерозом церебральных артерий и прямой зависимости степени их выраженности от степени стеноза. Последнее наблюдение справедливо только в отношении показателей, непосредственно связанных с функциональным состоянием сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения, гемостаз, эндотелиальная дисфункция

Актуальность. Определение степени риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и показаний к хирургической профилактике является приоритетной проблемой в сосудистой хирургии [1-3].

Данная проблема остаётся очень сложной, поскольку состояние церебрального кровообращения зависит от большого количества системных и местных факторов, ведущим из которых является церебральный атеросклероз.

Цели исследования: оценка показателей проходимости церебральных (сонных) артерий и механизмов регуляции сосудистого тонуса и гемостаза у больных с церебральным атеросклерозом и выявление их взаимосвязей в контексте риска развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Материал и методы. Проведено комплексное клиническое обследование 53 больных, перенёсших ранее транзиторные ишемические атаки (ТИА), в возрасте от 46 до 70 лет, в том числе 38 (71,7%) женщин и 15 (28,3%) мужчин. Средний возраст обследованных составил $62,4 \pm 1,7$ года. Повторные ТИА имелись в анамнезе у 13 (24,5%) больных.

В качестве критерия для отбора больных в группу исследования использована степень сужения внутренней сонной артерии в области наиболее выраженного атеросклеротического поражения более 50% (по данным УЗИ и рентгеновской ангиографии).

Оценивались следующие параметры:

- а) по системе гемостаза: АДФ-зависимая агрегация тромбоцитов (суммарный индекс агрегации – СИАТ, индекс дезагрегации – ИДТ); содержание в крови фактора вон Виллебранда – ФВ; время 12-АКЗФ-зависимого фибринолиза (ВФ);
- б) по сосудистому эндотелию: содержание метаболитов оксида азота (NO) – нитритов – в крови и их экскреция с мочой; показатель эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в соответствии с результатом гипоксической манжеточной пробы;
- в) степень нарушения кровотока во внутренней сонной артерии.

В контрольную группу были включены 30 клинически здоровых лиц в возрасте от 45 до 68 лет, средний возраст – $59,4 \pm 2,7$ года, 18 женщин и 12 мужчин. Статистический анализ осуществлялся с использованием непараметрического метода определения значимости различий средних значений (по Манну-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛЯТАЦИИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО СТЕПЕНИ

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные со стенозом сонных артерий	
		>75%, n=24	50-75%, n=29
ЭЗВД, %	17,5±2,0	6,9±0,9**	10,7±1,1*

Примечание: * - различия с показателем контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$; $p < 0,01$)

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ NO У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО СТЕПЕНИ

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные со стенозом сонных артерий	
		>75%, n=24	50-75%, n=29
Содержание метаболитов NO в крови, мкг/мл	0,26±0,02	0,19±0,01*	0,17±0,02*
Содержание метаболитов NO в моче, мкг/мл	0,79±0,05	0,43±0,05**	0,55±0,04*

Примечание: * - различия с показателем контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$; $p < 0,01$)

Уитни). В качестве граничного показателя для опровержения нулевой гипотезы использовано р = 0,05.

Результаты и их обсуждение. Для осуществления сравнительной оценки зависимости нарушения системной регуляции сосудистого тонуса и гемостаза от степени снижения церебрального кровотока все обследованные больные были разделены нами на 2 группы. В первую из них были включены 24 больных с максимальной степенью стеноза внутренних сонных артерий, превышающей 75%, во вторую – 29 пациентов со степенью стеноза от 50% до 75%.

Данные, характеризующие выявленные зависимости показателя эндотелий-зависимой вазодилатации, нитрооксидергической системы и гемостаза от данного патологического процесса, представлены в таблицах 1-3.

Видно, что уровень ЭЗВД у обследованных больных оказался достоверно сниженным. Если учитывать то, что принятой границей нормативных показателей ЭЗВД в гипоксической пробе считается 10%, у больных с выраженным стенозом сонных артерий средний уровень оказался существенно ниже. Различия же с контрольной группой были значимыми и достигали 60,6% в сторону снижения ($p < 0,01$). Средние значения показателя в группе больных со степенью стеноза от 50% до 75% находились примерно на нижней границе области нормы. Степень снижения его составила 38,9% ($p < 0,05$).

При распределении пациентов в зависимости от уровня показателя (граничный – 10,0%), в группе со стенозом более 75% из 24 больных только у 3 (12,5%)

он был выше граничного. Во второй группе, со стенозом от 50% до 75% показатели ниже граничного уровня выявлены у 17 пациентов (58,6%), выше – у 12 (41,4%).

Содержание метаболитов NO у обследованных больных также снижалось, причём степень этого снижения в определённой мере зависела от выраженности стеноза.

Так, концентрация нитратов и нитритов в крови в группе с выраженным стенозом была ниже среднего уровня контрольной группы на 46,2% ($p < 0,01$), в то время как при снижении проходимости сонных артерий на 50-75% – на 34,6% ($p < 0,05$).

Примерно в той же степени снижалось содержание метаболитов NO в моче. Различия со средним показателем контрольной группы составили 45,6% ($p < 0,01$) – в первой группе больных и на 30,4% ($p < 0,05$) – во второй.

Таким образом, у обследованных больных со стенозом сонных артерий имелись выраженные функциональные нарушения со стороны сосудистого эндотелия, заключающиеся в снижении выработки главного эндогенного вазодилататора (оксида азота) и, соответственно, уменьшении степени расширения артерий в гипоксической пробе.

Данные нарушения могут являться одним из компонентов патогенеза ОНМК.

Вторым возможным системным фактором ишемических нарушений служит патологическая активация



ТАБЛИЦА 3. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО СТЕПЕНИ

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные со стенозом сонных артерий	
		>75%, n=24	50-75%, n=29
СИАТ, %	43,9±2,5	57,2±3,1*	55,8±3,0*
ИДТ, %	21,0±1,7	13,5±1,1*	12,7±1,0*
ФВ, %	76,4±5,3	109,7±7,3*	93,5±6,1*
ВФ, мин	4,2±0,3	5,1±0,4	5,3±0,3*

Примечание: * - различия с показателем контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$; $p < 0,01$)

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ СТЕПЕНИ СТЕНОЗА ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ С ЭЗВД, НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОСТАЗА

Коррелирующий показатель	Больные со стенозом сонных артерий >75%, n=24		Больные со стенозом сонных артерий 50-75%, n=29	
	r	p	r	p
ЭЗВД, %	-0,76	<0,05	-0,68	<0,01
Содержание метаболитов NO в крови, мкг/мл	-0,49	<0,05	-0,33	<0,05
Содержание метаболитов NO в моче, мкг/мл	-0,51	<0,01	-0,40	<0,05
СИАТ, %	0,45	<0,05	0,37	<0,05
ИДТ, %	-0,42	<0,05	-0,45	<0,05
ФВ, %	0,67	<0,01	0,39	<0,05
ВФ, мин	0,21	>0,05	0,31	<0,05

различных механизмов системы гемостаза, связанная с атеросклерозом и артериальной гипертонией.

Сравнительный анализ некоторых гемостазиологических показателей, отражающих инициальные и поздние механизмы системы свёртывания крови, представлен в таблице 3.

Достоверные различия с контрольной группой, свидетельствующие о гиперагрегации тромбоцитов, повышении тромбогенного потенциала сосудистого эндотелия и снижении фибринолитической способности крови, были выявлены практически по всем исследованным показателям в обеих группах обследованных больных.

Так, СИАТ имел превышение в первой группе обследованных больных с максимальным стенозом на 30,3% над показателем контрольной группы ($p < 0,05$) и во второй группе – на 27,1% ($p < 0,05$), а ИДТ, напротив, снижался на 35,7% и 33,8%, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Наиболее значительным среди всех исследованных показателей системы гемостаза было превышение содержания в крови ФВ у больных первой группы (с максимальным стенозом), которое составило 43,6% ($p < 0,05$). Этот же показатель во второй подгруппе повышался только на 22,4% ($p < 0,05$).

Не было существенных различий по степени увеличения времени фибринолиза между группами больных с атеросклерозом церебральных артерий. В то же время, достоверным был только уровень различий между контролем и средним показателем у больных второй группы (на 26,2%, $p < 0,05$), что подчеркивает общность уровня гемостазиологических нарушений у больных обеих групп и различие с другой категорией исследованных показателей – состояния сосудистого эндотелия.

Данные корреляционного анализа степени сужения внутренних сонных артерий, системной регуляции сосудистого тонуса и показателей гемостаза представлены в таблице 4.



Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют о наличии закономерных и статистически значимых взаимосвязей между показателями степени нарушений кровотока по внутренним сонным артериям и параметрами системной регуляции кровотока у больных с церебральным атеросклерозом даже при стабильном течении заболевания.

Наиболее значимыми были корреляции степени стеноза с уровнем ЭЗВД в обеих группах обследованных, содержанием метаболитов NO в моче – в первой группе, фактором вон Виллебранда – во второй группе ($p < 0,01$ во всех вышеуказанных случаях).

Существующие способы прогнозирования риска острой церебрососудистой недостаточности нельзя признать удовлетворяющими требованиям повседневной практики. В наиболее принятой в клинической практике системе стратификации риска развития инсульта по ВОЗ/МОАГ (1999г.), кроме артериальной гипертензии, не конкретизированы и не формализованы факторы риска и ассоциированные клинические состояния. Кроме того, не определён даже ориентировочно конкретный риск развития инсульта — число событий в год. Предложенные Ч. Варлоу с соавт. [4] сложные таблицы для прогнозирования риска инсульта, инфаркта миокарда и внезапной смерти у больных, перенёсших транзиторные ишемические атаки, включают такие факторы, как учащение последних в течение трёх месяцев до развития перечисленных катастроф, пожилой возраст, заболевания периферических артерий, мужской пол, ИБС. Однако, по данным В.И.Скворцова с соавт. [5], совпадение такого прогноза наблюдается только в 20% случаев.

В то же время, не вызывает сомнений тот факт, что оценка риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в принципе возможна.

Как и определение вероятности острых коронарных синдромов она может включать:

- 1) оценку проницаемости магистральных артерий при атеросклерозе [6];
- 2) определение показателей локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, в том числе NO-зависимой и NO-независимой вазодилатации [7];
- 3) определение состояния общих механизмов регуляции сосудистой проходимости (системы гемостаза) [9,10]. Учитывая тесные функциональные взаимосвязи сосудистого эндотелия и показателей плазменно-коагуляционного гемостаза, последние указанные механизмы можно объединить в общую систему.

Анализируя в целом полученные нами результаты, следует указать на наличие целого комплекса нарушений системной регуляции кровотока с общей направленностью на его снижение у больных с атеросклерозом церебральных артерий и прямой зависимости степени их выраженности от степени стеноза. Однако последнее наблюдение свидетельствует только в отношении показаний, непосредственно связанных с функциональным состоянием сосудистого эндотелия.

Полученные данные были положены в основу системы прогнозирования риска развития ОНМК у больных с церебральным атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б.С.Виленский. – 2-е изд., доп. – СПб: Издательство ФОЛИАНТ. – 2002. – 397 с.
2. Виберс Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям / Д.Виберс, В.Фейгин, Р.Браун. Пер. с англ. – М.: Издательство «БИНОМ». – 2000. – 672 с.
3. Archie J. Vascular Surgery Highlights 1999-2000 / J.Archie, R.Edrington. Oxford Health Press. – 2002. – P.61-68
4. Варлоу Ч. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Ч.Варлоу [и др.] // Пер. с англ. (под ред. А.А.Скоромца и В.А.Сорокоумова). - СПб: Политехника, 1998. – 628 с.
5. Скворцова В.И. Вторичная профилактика инсульта /В.И.Скворцова, И.Е.Чазова, Л.В.Стаховская. – М.: ПАГРИ. – 2002. – 120 с.
6. Hangler H.B. Modification of surgical technique for ascending aortic atherosclerosis: impact on stroke reduction in coronary artery bypass grafting / H.B.Hangler [et al.] // J. Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol.126(2). – P.391-400
7. Chlumsky I. Endothelial dysfunction, distensibility and intima-media thickness and aetiology of stroke / I.Chlumsky, J.Charvat // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol.33(5). – P.555-561
8. Cosentino F. Endothelial dysfunction and stroke / F.Cosentino [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – Vol.38. - Suppl 2. – P.75-78
9. Cooney M.T. Factor in CHD and Stroke: Relationships and Therapeutic Implications /M.T.Cooney [et al.] // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2007. – Vol.9(3). – P.180-190
10. You H. Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage / H.You, R.Al-Shahi // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol.3. – CD005951



Summary

Risk disorders of cerebral circulatory in patients with cerebral atherosclerosis depending of condition of blood flow regulation system

A.J. Bekbosynov

*Municipal State Enterprise on the right of economic management
«Pavlodar city hospital №1», Pavlodar, Kazakhstan*

A comprehensive clinical examination of 53 patients who had previous transient ischemic attack at the age of 46 to 70 years, including 38 (71.7%) women and 15 (28.3%) men was conducted. The average age of the surveyed was $62,4 \pm 1,7$ years.

Performed analysis of features of hemostasis system, the content of NO metabolites in blood and urine, endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery (according to Doppler ultrasound).

Revealed the presence of complex disorders of systemic regulation of blood flow with the general trend to its decline in patients with atherosclerosis of cerebral arteries and the direct dependence of its severity from stenosis degree. The most observation is true only for indicators that are directly related to the functional condition of the vascular endothelium.

Key words: cerebral arteriosclerosis, acute disorders of cerebral circulation, hemostasis, endothelial dysfunction

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бекбосынов Асхат Жунусович – заместитель главного
врача по лечебно-профилактической работе КГКП
«Павлодарская городская больница №1»;
Казахстан, г.Павлодар, ул. Ломова, 49
E-mail: bekbosynov70@mail.ru