

Бекбосынов А.Ж.

**СИСТЕМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВОТОКА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ
АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ**

A.Zh. Bekbosynov

**SYSTEMIC REGULATION OF BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CEREBRAL
ATHEROSCLEROSIS AND ITS PROGNOSIS ROLE**

УДК: 616.71.007.532-053.

Цель исследования - ознакомительная оценка показателей проходимости церебральных (сонных) артерий и механизмов регуляции сосудистого тонуса и гемостаза у больных с церебральным атеросклерозом и выявление их взаимосвязей.

Проведено комплексное клиническое обследование 53 больных, перенесших ранее транзиторные ишемические атаки (ТИА) в возрасте от 46 до 70 лет, в том числе 38 женщин (71,7%) и 15 мужчин (28,3%). Средний возраст обследованных составил 62,4±1,7 года, наиболее частая возрастная группа - от 60 до 65 лет.

Осуществлен анализ показателей системы гемостаза, содержания метаболитов NO в крови и моче, эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (по данным УЗДГ).

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

The aim of investigation is the estimation of parameters of cerebral (carotid) arteries blood flow and mechanisms of vessel tonus regulation and haemostasis in patients with cerebral atherosclerosis and the estimation of its correlations.

The complex clinical examination of 53 patients with transit ischemic attack in anamnesis is provided. The age of patients was from 46 to 70 years. In the number of investigated was included 38 females (71,7%) and 15 males (28,3%). The middle age of patients was 62,4±1,7, main age group -from 60 to 65 years.

The analysis of haemostasis system, concentration of NO metabolites in the blood and urine, endothelium-dependent vasodilation in brachial arteria (by ultrasound investigation) was carried out.

The presence of complex of disturbances in systemic regulation of blood flow was determined with main direction to its decrease. The direct correlation of level of systemic regulation disturbances was established with the grade of carotid stenosis. But the last result is true only for parameters which directly associated with functional conditions of endothelium.

Патология регионарного кровообращения в современных условиях остается на первом месте в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе - подлежащих хирургической коррекции [1-3].

Определение степени риска развития острых нарушений церебрального кровообращения и показаний к их хирургической профилактике является приоритетной проблемой в сосудистой хирургии.

В то же время, существующие способы прогнозирования риска острой церебрососудистой недостаточности нельзя признать адекватными требованиям повседневной практики. В наиболее существенном из них (системе стратификации риска развития инсульта по ВОЗ/МОАГ, 1999) кроме артериальной гипертонии не конкретизированы и не формализованы факторы риска и ассоциированные клинические состояния. Кроме того, не определен 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 сосудистой смерти у больных, перенесших транзиторные ишемические атаки, включают такие факторы, как учащение последних в течение трех месяцев до развития перечисленных катастроф, пожилой возраст, заболевания периферических артерий, мужской пол, ИБС. Однако, по данным В.И. Скворцовой 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 проходимости магистральных артерий при их атеросклерозе [6];
- 2) определение показателей локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, в том числе МО-зависимой и NO-независимой вазодилатации [7,8];
- 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.

Задачей проведенного исследования являлась ознакомительная оценка показателей проходимости церебральных (сонных) артерий и механизмов регуляции сосудистого тонуса и гемостаза у больных с церебральным атеросклерозом и выявление их взаимосвязей.

Материалы и методы

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

года, наиболее частая возрастная группа - от 60 до 65 лет.

Повторные ТИА имелись в анамнезе у 13 больных (24,5%).

Осуществлен анализ показателей системы гемостаза, содержания метаболитов NO в крови и моче, эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (по данным УЗДГ). 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 нитроксидергической системе:

- содержание метаболитов оксида азота (NO)

- нитритов - в крови и их экскреция с мочой;

- показатель эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в соответствии с результатом гипоксической манжеточной пробы;

в) степень нарушения кровотока во внутренней сонной артерии.

Результаты исследования и их обсуждение: Для осуществления сравнительной оценки зависимости нарушений системной регуляции сосудистого тонуса и гемостаза от степени снижения церебрального кровотока все обследованные больные были распределены 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 показателей эндотелийзависимой вазодилатации, нитроксидергической системы и гемостаза от данного параметра, представлены в табл. 1-3.

Таблица 1.

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации 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±1,8 |

Примечания: * - различия с показателем контрольной группы достоверны, p<0,05;
** - различия с показателем контрольной группы достоверны, p<0,01

Видно, что уровень ЭЗВД у обследованных больных оказался достоверно сниженным. Если учитывать то, что принятой границей нормативных показателей ЭЗВД при гипоксической пробе считается 10%, у больных с выраженным стенозом

сонных артерий средний уровень оказался существенно ниже. Различия же с контрольной группой практически здоровых лиц были высокодостоверными 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 человек (58,6%), выше-у 12(41,4%).

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 | 0,14±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* |

Примечания: * - различия с показателем контрольной группы достоверны, p<0,05;
** - различия с показателем контрольной группы достоверны, p<0,01

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

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* | 13,9±1,0* |
| ФВ, % | 76,4±5,3 | 109,7±7,3* | 93,5±6,6* |
| ВФ, мин | 4,2±0,3 | 5,1±0,4 | 5,3±0,3* |

Примечания: * - различия с показателем контрольной группы достоверны, p<0,05

Содержание метаболитов NO у обследованных больных также снижалось, причем степень этого снижения в определенной 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 острых нарушений церебрального кровообращения.

Вторым возможным системным фактором ишемических нарушений служит патологическая активация различных механизмов системы гемостаза, связанная с атеросклерозом и артериальной гипертонией.

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 достоверных 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 достоверными были корреляции степени стеноза с уровнем ЭЗВД в обеих группах обследованных, содержанием метаболитов NO в моче -

в первой группе, фактором вон Виллебранда - в 1-группе ($p < 0,01$ во всех вышеуказанных случаях).

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 | |
|---|---|-------|---|-------|
| | г | р | г | р |
| ЭЗВД, % | -0,76 | <0,01 | -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 |

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

Литература:

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение.-2-изд., доп.-СПб: Изд-во ФОЛИАНТ, 2002.- 397.
2. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. - М.: Изд-во «БИНОМ», 1999. -672 с.
3. Archie J., Edrington R. Vascular Surgery Highlights 1999-2000. Oxford Health Press 2002; 61-68.
4. Варлоу Ч. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. (под ред. А.А. Скоромца и В.А. Сорокоумова).-СПб: Политехника, 1998.-628 с.
5. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. - М.: ПАГРИ, 2002. -120 с.
6. Hangler H.B., Nagele G., Danzmayr M. et al. Modification of surgical technique for ascending aortic atherosclerosis: impact on stroke reduction in coronary artery bypass grafting // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2003. -Vol.126(2).-P. 391-400.
7. Chlumsky I., Charvat J. Endothelial dysfunction, distensibility and intima-media thickness and aetiology of stroke // J Int Med Res. - 2005. - Vol.33(5). - P.555-561.
8. Cosentino F., Rubattu S., Savoia C. et al. Endothelial dysfunction and stroke // J Cardiovasc Pharmacol. - 2001. -Vol.38. - Suppl 2:S75-78.
9. Cooney M.T., Dudina A.L., O'callaghan P., Graham I.M. von Willebrand Factor in CHD and Stroke: Relationships and Therapeutic Implications // Curr Treat Options Cardiovasc Med. - 2007. - Vol.9(3). - P.1 80-190.
10. You H, Al-Shahi R. Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage // Cochrane Database Syst Rev. - 2006. - VolL3. - CD005951.

Рецензент: д.м.н., профессор Сторожук В.Т.