

БАЛАНС МАРКЕРОВ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ФИБРИНОГЕНА В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

О. В. Лянз, А. Г. Кочетов, А. А. Архипкин, Ю. В. Новоженова, Н. А. Шамалов, Г. Р. Рамазанов, М. Р. Чуйко, П. П. Огурцов, В. И. Скворцова

Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Маркеры регуляции сосудистого тонуса, такие как ренин, эндотелин-1 и натрийуретический пептид С-типа, имеют важное прогностическое значение в развитии геморрагической трансформации с летальным исходом при ишемическом инсульте. Изменения сосудистого тонуса, имеющие место при геморрагической трансформации очага поражения, предшествуют активации коагуляционного звена системы гемостаза как физиологическому механизму предотвращения кровопотери и повышению концентрации фибриногена. Целью работы явилось изучение баланса концентрации указанных маркеров и фибриногена в прогнозе развития геморрагической трансформации с летальным исходом в остром периоде ишемического инсульта. Обследованы 62 пациента в остром периоде ишемического инсульта без проведения тромболитической терапии. Выявлено, что симптомная геморрагическая трансформация сопряжена с повышением концентрации ренина без выраженного снижения концентрации натрийуретического пептида С-типа, асимптомная геморрагическая трансформация — с повышением концентрации эндотелина-1 на фоне снижения концентрации натрийуретического пептида С-типа. Достоверной значимостью в отрицательном прогнозе развития летального исхода и геморрагической трансформации обладает концентрация фибриногена, определенная на 4-е сутки наблюдения. Развитие асимптомной геморрагической трансформации без летального исхода сопровождается системной и локальной вазоконстрикцией на фоне ингибирования локальной вазодилатации. Геморрагическая трансформация, преимущественно симптомная, с летальным исходом сопровождается исходной дизрегуляцией сосудистого тонуса, выражающейся в активации системной и локальной вазоконстрикции, недостаточным ингибированием локальной вазодилатации, что усиливает кровоточивость, компенсаторной реакцией на которую является активация гемостатических механизмов, выражающаяся повышением концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения. Летальный исход без геморрагической трансформации сопровождается системной вазоконстрикцией, активацией локальной вазоконстрикции и вазодилатации, что в итоге приводит к локальному «биохимическому параличу» регуляции сосудистого тонуса.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сосудистый тонус, фибриноген, геморрагическая трансформация, летальный исход

THE BALANCE OF MARKERS OF REGULATION VASCULAR TONE AND FIBRINOGEN IN THE PROGNOSIS OF HEMORRHAGIC TRANSFORMATION AND FATAL OUTCOME IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

O.V. Lyang, A.G. Kochetov, A.A. Arkhipkin, Yu.V. Novozhenova, N.A. Shamalov, G.R. Ramazanov, M.R. Chuiko, P.P. Ogurtsov, V.I. Skvortsova

Research Institute of Cerebral Pathology and Stroke; N.I.Pirogov National Research Medical University

The markers of regulation vascular tone, such as rennin, endothelin-1, and C-type natriuretic peptide, are of great value for prognosis of hemorrhagic transformation and fatal outcome of ischemic stroke. A change in the vascular tone in case of hemorrhagic transformation at the affected site precedes activation of the coagulation component of hemostasis as a mechanism preventing blood loss and increasing fibrinogen level. This work was aimed to study the balance of the above markers and fibrinogen in the prognosis of hemorrhagic transformation and fatal outcome in the acute period of ischemic stroke. It included 62 patients receiving no thrombolytic therapy. It was shown that symptomatic hemorrhagic transformation was associated with elevated rennin levels without a marked fall in the level of C-type natriuretic peptide and asymptomatic hemorrhagic transformation with elevated endothelin-1 levels and decreased concentration of natriuretic peptide. Fibrinogen level on day 4 of the observation proved to be a reliable predictor of negative prognosis. Asymptomatic hemorrhagic transformation without fatal outcome was associated with systemic and local vasoconstriction and inhibition of local vasodilation. Symptomatic hemorrhagic transformation with the fatal outcome was accompanied by dysregulation of vascular tone in the form of activation of systemic and local vasoconstriction, insufficient inhibition of local vasodilation and compensatory reaction in the form of activation of hemostatic mechanisms manifest as elevated fibrinogen levels on day 4. The lethal outcome without hemorrhagic transformation was associated with systemic vasoconstriction, activation of local vasodilation and vasoconstriction leading to local "biochemical paralysis" of vascular tone regulation.

Key words: ischemic stroke, vascular tone, fibrinogen, hemorrhagic transformation, lethal outcome

Немногочисленные исследования последних лет показали, что маркеры регуляции сосудистого тонуса, такие как ренин, эндотелин-1 (ЭТ-1) и натрийуретический пептид С-типа (СНП), имеют важное прогностическое значение в развитии геморрагической трансформации (ГТ) при ишемическом инсульте (ИИ) [1]. Известно, что повышенный уровень ренина — маркера системной вазоконстрикции ассоциирован с высокой частотой це-

реброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений [2—4], а также с неблагоприятным прогнозом артериальной гипертензии [5]. Повышенный уровень ЭТ-1 как маркера локальной вазоконстрикции наблюдается в остром периоде ИИ [6, 7] и у больных с тяжелым отеком головного мозга после тромболитика [8]. Роль уровня СНП (маркера локальной вазодилатации) при цереброваскулярной патологии в отличие от натрийуретических

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Число участников исследования	62	100
Пол:		
м.	25	40,3
ж.	37	59,7
Возраст, годы	72,0 ± 10,6	
Объем очага поражения,	19,4 (4,3; 120,9)	
Балл по NIHSS	10 (6; 21)	
Сопутствующие заболевания:		
артериальная гипертензия	52	83,9
ишемическая болезнь сердца	31	50
мерцательная аритмия	18	29
сахарный диабет	10	16,1
Бассейн поражения артерии:		
каротидный	53	85,5
вертебробазилярный	9	14,5
TOAST:		
атеротромботический	14	22,6
кардиоэмболический	11	17,7
лакунарный	14	22,6
неизвестной этиологии	23	37,1

пептидов типа А и В, повышение концентрации которых отмечено при кардиоэмболическом инсульте [9] и ассоциировано с повышением летальности в остром периоде ИИ [10], в настоящее время остается неизученной. Активация механизмов вазоконстрикции при повреждении сосудистой стенки, которое имеет место при ИИ вследствие деструкционного воздействия продуктов острофазного воспалительного ответа и оксидативного стресса [11–14], предшествует физиологическому механизму предотвращения кровопотери — активации коагуляционного звена системы гемостаза и опосредованному по времени развития заболевания повышению концентрации фибриногена.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении баланса концентрации ренина, ЭТ-1, CNP и фибриногена в прогнозе развития ГТ и летального исхода в остром периоде ИИ.

Материал и методы

В исследование были включены 62 пациента, поступившие в нейрореанимационное отделение ГКБ № 31 в остром периоде церебрального полушарного ИИ в период от 6 до 12 ч от начала заболевания, подтвержденного методами нейровизуализации, без острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Критериями исключения являлись геморрагический инсульт, внутричерепные объемные образования, недавнее или проявляющееся кровотечение, наличие заболеваний в стадии декомпенсации, а также проведение тромболитической терапии.

Среди обследованных мужчин было 25 (40,3%), женщин — 37 (59,7%); средний возраст составил 72 ± 10,6 года, объем очага поражения ($V_{\text{оч}}$) — 19,4 (4,3; 120,9) см³, балл по NIHSS [15] — 10 (6; 21). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись в порядке убывания артериальная гипертен-

зия — АГ (83,9%), ишемическая болезнь сердца — ИБС (50%), мерцательная аритмия — МА (29%), сахарный диабет — СД (16,1%). Локализация очага поражения в правом полушарии отмечена у 28 (45,2%) больных, в левом — у 26 (41,9%); у большей части больных (у 53) поражение наблюдалось в каротидном бассейне, атеротромботический вариант был диагностирован у 14 (22,6%) больных, кардиоэмболический — у 11 (17,7%), лакунарный — у 14 (22,6%) (табл. 1).

У всех больных при поступлении в стационар в диагностических целях и во время пребывания в стационаре для верификации ГТ выполняли компьютерную томографию головного мозга. Для оценки состояния внутричерепных образований производили 14 срезов, параллельных орбитомеатальной линии. При исследовании супратенториальных структур толщина среза составляла 10 мм, при сканировании структур задней черепной ямки — 5 мм. На всех срезах оценивали прямые и косвенные патологические признаки, наличие или отсутствие таких ранних КТ-признаков ишемического повреждения головного мозга, как утрата четкой границы между серым и белым веществом в области головки хвостатого ядра и в области лентиккулярного ядра, утрата ребристой структуры островка височной доли, утрата контраста конвексимальной коры, сдавление корковых борозд, диффузная гиподенсивность вещества головного мозга, симптом точки и линейная гиперденсивность средней мозговой артерии. При выявлении признаков внутричерепного кровоизлияния пациента исключали из исследования. Повторную КТ головного мозга проводили на 3–5-е сутки от начала заболевания с целью изучения динамики очага поражения и исключения развития ГТ.

На основании клинической картины, данных КТ, ультразвуковых методов исследования устанавливали патогенетический вариант развития инсульта в соответствии с критериями TOAST [16].

Взятие венозной крови производили при поступлении больных в стационар. Кровь для определения концентрации фибриногена забирали в моноветы с 3,8% трехзамещенным натрием цитратом в соотношении 9:1. Пробирки несколько раз аккуратно переворачивали для обеспечения смешивания, центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. Определение концентрации фибриногена проводили в плазме по методу Клаусса на полуавтоматическом коагулометре CL-4 (США) реактивами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) при поступлении больного в стационар и в течение последующих 7 сут наблюдения, соответствующих максимальному периоду окончательного формирования очага поражения в головном мозге [11]. Кровь для определения концентрации маркеров сосудистого тонуса забирали у больных с ИИ при поступлении в стационар в моноветы с активатором свертывания, выдерживали не менее 30 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, полученную сыворотку отбирали во вторичные пластиковые пробирки и замораживали при -70°C. После завершения набора в исследование пациентов было проведено определение концентрации ренина, CNP и ЭТ-1 методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В качестве критериев стратификации были выбраны следующие очаговые осложнения ИИ за период нахождения больных в стационаре: ГТ без летального исхода (ГТ без ЛИ) — 5 (8,1%) пациентов, ГТ с летальным исходом (ГТ с ЛИ) — 13 (21%), летальный исход без ГТ (ЛИ без ГТ) — 7 (11,3%); количество пациентов без ГТ и без ЛИ (без очаговых осложнений — БО) составило 38 (61,3%). Из больных с ГТ у 12 (19,4%, или 66,7% от общего числа больных с ГТ) отмечена симптомная ГТ, у 6 (9,68%, или 33,3% от общего числа больных с ГТ) — асимптомная ГТ. По типу ГТ: геморрагический инфаркт (ГИ) 1-го типа наблюдался у 7 (11,3%, или 38,9% от об-

щего числа больных с ГТ), ГИ 2-го типа — у 9 (14,5%, или 50,0% от общего числа больных с ГТ), паренхиматозная гематома (ПГ) 1-го типа — у 2 (3,23%, или 11,1% от общего числа больных с ГТ), случаев ПГ 2-го типа не выявлено. В группе больных с симптомной ГТ достоверно было больше количество случаев с ГИ 2-го типа — 8 (12,9%, или 44,4% от общего числа больных с ГТ) и 2 (3,23%, или 11,1% от общего числа больных с ГТ) больных с ГИ 1-го типа, относительно 1 (1,61%, или 5,56% от общего числа больных с ГТ) больного с ГИ 2-го типа и 5 (8,06%, или 27,8% от общего числа больных с ГТ) больных с ГИ 1-го типа в группе с асимптомной ГТ ($p = 0,015$).

Количество случаев с ПГ 1-го типа составило по одному пациенту в группах с симптомной и асимптомной ГТ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 17. 0. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде средней (m) и стандартного отклонения ($\pm SD$) или 95% доверительного интервала при нормальном распределении, а также в виде медианы (Md) и значений первого и третьего (25%; 75%) квартилей при ненормальном распределении. Аналитическая статистика выполнялась с использованием t -теста Стьюдента или критерия суммы рангов Вилкоксона, Манна—Уитни в зависимости от типа распределения. Качественные переменные сравнивали с помощью теста χ^2 . Использовался пошаговый логистический регрессионный анализ для определения значимости влияния исследуемых лабораторных показателей в моделях их влияния на исходы заболевания. Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность. Ассоциации между переменными выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена и факторного моно- и поликомпонентного анализа. Факторный анализ проводили на основе корреляционной таблицы с учетом веса компоненты более единицы и влияния фактора на компоненту (f_r) более 0,4 единицы.

Результаты и обсуждение

По всем группам осложнений ИИ наблюдалось повышение концентрации ренина и ЭТ-1 не менее чем в 2 раза относительно медиан референсных пределов и снижение не менее чем в 2 раза концентрации CNP (табл. 2). Корреляционный анализ показал достоверные средней силы ассоциации между объемом очага поражения и концентрацией ренина ($r = 0,433$, $p = 0,003$), эндотелина-1 ($r = 0,373$, $p = 0,01$), а также между концентрациями ренина и ЭТ-1 ($r = 0,271$, $p = 0,029$). Выявлены достоверно более высокие концентрации ренина и ЭТ-1 в группе больных ГТ с ЛИ при сравнении с группой больных БО: соответственно в 2,2 раза — 113,5 (75,4; 221,4) пг/мл, 51,7 (32,5; 78,3) пг/мл ($p < 0,001$) и 1,94 раза — 0,97 (0,59; 1,05) фмоль/л, 0,50 (0,39; 0,66) фмоль/л ($p = 0,039$). Концентрация CNP в указанных группах досто-

Таблица 2. Концентрация маркеров регуляции сосудистого тонуса по очаговым осложнениям ИИ

Показатель	Ренин, пг/мл	ЭТ-1, фмоль/л	CNP, пмоль/л
Референтные пределы	25,4 (4,4—46,1)	0,26 (0,03—0,49)	2,88 (1,86—3,89)
БО ($n = 38$)	51,7 (32,5; 78,3)	0,50 (0,39; 0,66)	1,33 (0,60; 2,41)
ГТ без ЛИ ($n = 5$)	96,7 (58,8; 135,3)	0,61 (0,39; 0,74)	0,78 (0,64; 1,61)
ГТ с ЛИ ($n = 13$)	113,5 (75,4; 221,4)	0,97 (0,59; 1,05)	1,39 (1,06; 2,72)
ЛИ без ГТ ($n = 7$)	84,6 (47,5; 131,3)	0,53 (0,46; 1,14)	0,91 (0,84; 1,34)
p (БО / ГТ без ЛИ)	0,140	0,866	0,577
p (БО / ГТ с ЛИ)	< 0,001	0,039	0,357
p (БО / ЛИ без ГТ)	0,099	0,307	0,977
p (ГТ без ЛИ / ГТ с ЛИ)	0,365	0,301	0,307
p (ГТ без ЛИ / ЛИ без ГТ)	1,000	0,685	0,705
p (ГТ с ЛИ / ЛИ без ГТ)	0,104	0,606	0,452

верно не различалась, но наблюдалась четкая тенденция к более высоким концентрациям в группе ГТ с ЛИ: по медиане в 1,05 раза — 1,39 (1,06; 2,72) пмоль/л, 1,33 (0,60; 2,41) пмоль/л ($p = 0,357$), по нижнему 25% квартилю в 1,77 раза, по верхнему 75% квартилю в 1,13 раза.

По симптомности ГТ отмечались достоверно более высокие концентрации ренина у больных с симптомной ГТ в 2,36 раза — асимптомная ГТ 105,6 (56,8; 144,4) пг/мл, симптомная ГТ 249,3 (139,1; 302,4) пг/мл ($p = 0,002$) и CNP в 2 раза — соответственно 1,52 (0,55; 2,74) пмоль/л и 3,06 (1,85—3,77) пмоль/л ($p = 0,044$). По концентрации ЭТ-1 выявлена недостоверная ($p = 0,862$) тенденция к повышению у больных с симптомной ГТ на 5,95% (табл. 3). По типу ГТ выявлено достоверное превышение концентрации ренина в 1,46 раза у больных с ГИ 2-го типа по сравнению с группой с ГИ 1-го типа — 165,2 (135,0; 178,6) пг/мл и 113,5 (80,5; 140,3) пг/мл ($p = 0,01$), а также концентрации CNP в 2,16 раза — соответственно, 3,69 (1,99; 4,63) пмоль/л и 1,71 (0,74; 2,55) пмоль/л ($p = 0,028$). Концентрация ЭТ-1 была в 1,5 раза недостоверно выше ($p = 0,194$) у больных с ГИ 1-го типа.

Анализ матрицы корреляционных взаимосвязей показал, что симптомная ГТ сопряжена с увеличением частоты ГИ 2-го типа ($f_r = 0,725$) и повышением концентрации ренина и CNP (f_r соответственно 0,838 и 0,469). Асимптомная ГТ не ассоциировалась с увеличением частоты ГИ 1-го или 2-го типа, но оказалась сопряжена с повышением концентрации ЭТ-1 на фоне обратной векторной направленности (снижения) концентрации CNP (f_r соответственно 0,924 и -0,428).

Таблица 3. Концентрация маркеров регуляции сосудистого тонуса по симптомности и типу ГТ очага поражения у больных с ИИ

Показатель	Ренин, пг/мл	ЭТ-1, фмоль/л	CNP, пмоль/л
Референтные пределы	25,4 (4,4—46,1)	0,26 (0,03—0,49)	2,88 (1,86—3,89)
Асимптомная ГТ ($n = 6$)	105,6 (56,8; 144,4)	0,79 (0,25; 1,28)	1,52 (0,55; 2,74)
Симптомная ГТ ($n = 12$)	249,3 (139,1; 302,4)	0,84 (0,43; 1,06)	3,06 (1,85—3,77)
p (ГТ асимпт./ГТ симпт.)	0,002	0,862	0,044
ГИ 1-го типа ($n = 7$)	113,5 (80,5; 140,3)	0,76 (0,35; 0,98)	1,71 (0,74; 2,55)
ГИ 2-го типа ($n = 9$)	165,2 (135,0; 178,6)	1,14 (0,54; 1,39)	3,69 (1,99; 4,63)
p (ГИ 1-го типа/2-го типа)	0,010	0,194	0,028
ПГ 1-го типа ($n = 2$):			
асимптомная ГТ	105,3	0,61	0,64
симптомная ГТ	55,3	0,93	1,36

Таблица 4. Концентрация фибриногена по суткам наблюдения и ее значимость в прогнозе развития ГТ с ЛИ у больных с ИИ

Сутки наблюдения	Концентрация фибриногена, мг/дл	Логистический регрессионный анализ		
		<i>p</i>	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Исходно	396,6 (308,0; 469,5)	0,693	0,998	0,988—1,008
1-е	429,4 (339,2; 520,6)	0,897	1,001	0,991—1,010
2-е	454,3 (360,2; 548,4)	0,996	1,005	0,994—1,014
3-и	474,9 (374,9; 572,9)	0,842	1,001	0,992—1,010
4-е	511,1 (393,5; 609,1)	0,014	0,997	0,995—0,999
5-е	469,9 (366,0; 571,8)	0,374	0,947	0,841—1,067
6-е	430,5 (348,2; 528,5)	0,857	0,963	0,875—1,001
7-е	439,8 (333,6; 545,2)	0,964	0,986	0,901—1,006

С целью выявления значимых в прогнозе осложнений (ГТ и/или ЛИ) точек наблюдения, в которых у больных с ИИ определяли концентрацию фибриногена, был применен бинарный пошаговый логистический регрессионный анализ. Выявлена отрицательная прогностическая значимость концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения с индексом точности модели 90,2% (табл. 4).

Достоверных различий исходной концентрации фибриногена и показателей в последующие сутки наблюдения не выявлено.

Концентрация фибриногена на 4-е сутки наблюдения у больных с ИИ по группам развития ГТ с летальным исходом составила: для больных с летальным исходом и ГТ, 499,2 (403,2—793,3) мг/дл, для больных ЛИ без ГТ — 620,7 (566,3—651,7) мг/дл; для больных с ГТ без ЛИ 398,0 (341,4—424,9) мг/дл; для больных со всеми случаями ГТ, включая летальные, — 391,9 (353,0—439,6) мг/дл; для больных без указанных осложнений — 58,2 (296,0; 455,4) мг/дл. Достоверно различалась концентрация фибриногена в группах летальности и ГТ без ЛИ ($p = 0,017$), летальности и БО ($p = 0,007$), ЛИ без ГТ и всех случаев ГТ ($p = 0,01$), ЛИ без ГТ и БО ($p = 0,005$).

Разделение пациентов по симптомности ГТ позволила выявить достоверное повышение концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения у больных с симптомной ГТ. Концентрация фибриногена по медиане составили соответственно 445,4 (424,9; 523,1) и 385,8 (329,8; 427,9) мг/дл ($p = 0,003$). Сравнение частоты развития симптомной ГТ по наличию ЛИ подтвердило их достоверную сильную сопряженность ($r = 0,645$, $p < 0,001$). Относительный риск летального исхода при симптомной ГТ

составил 16,2 (4,18—62,8), отношение рисков — 153,0 (19,9—1178,5). Не выявлено достоверных различий концентрации фибриногена по типу ГИ: 1-го типа — 479,2 (427,9; 523,1) мг/дл, 2-го типа — 427,9 (382,3; 491,2) мг/дл ($p = 0,404$).

Корреляционный анализ концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения с исходной концентрацией маркеров регуляции сосудистого тонуса выявил прямую средней силы взаимосвязь ($r = 0,388$, $p = 0,002$) концентрации фибриногена и концентрации CNP (рис. 1).

Полученные в исследовании результаты показали, что у больных с ИИ отмечается выраженная активация биохимических механизмов вазоконстрикции, сопряженных с объемом очага поражения, и ингибирование механизмов вазодилатации, не сопряженных с объемом очага поражения. ГТ у больных с нефатальным ИИ и асимптомной ГТ сопровождается активацией биохимических вазоконстрикторных механизмов и выраженным ингибированием биохимических механизмов вазодилатации, что соответствует физиологическим механизмам предотвращения кровопотери и, по-видимому, позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование ГТ. В группе ГТ с ЛИ симптомная ГТ сопровождается высокой активностью биохимических вазоконстрикторных механизмов без выраженного ингибирования механизмов вазодилатации, что может свидетельствовать о дисрегуляции механизмов предотвращения кровопотери, и, по-видимому, способствует дальнейшему прогрессированию ГТ.

Для определения значимости концентрации маркеров регуляции сосудистого тонуса в прогнозе развития ГТ с ЛИ был проведен регрессионный логистический пошаговый анализ. Показано, что в группе БО наибольшую значимость имеет концентрация ренина [exp(B) 1,027 пг/мл (1,002—1,053), $p = 0,033$], в группе ГТ с ЛИ — концентрация CNP [exp(B) 1,053 пмоль/л (1,001—1,218), $p = 0,049$], в группе ЛИ без ГТ — концентрация ЭТ-1 [exp(B) 0,977 фмоль/л (0,939—0,999), $p = 0,041$].

Также на основании матрицы корреляционных взаимосвязей были выявлены прямые сильные ассоциации ренина ($f_r = 0,720$) и ЭТ-1 ($f_r = 0,694$), и обратная средней силы ассоциация CNP ($f_r = -0,435$) в группе ГТ без ЛИ. В группе ГТ с ЛИ была выявлена прямая сильная ассоциация ренина ($f_r = 0,873$) и CNP ($f_r = 0,585$), в группе ЛИ без ГТ — прямая сильная ассоциация ЭТ-1 ($f_r = 0,601$) и прямая средней силы ассоциация CNP ($f_r = 0,487$). Эти результаты подтверждают полученные выводы и позволяют предположить, что ГТ без ЛИ сопровождается как системной, так и локальной вазоконстрикцией на фоне ингибирования локальной вазодилатации. ГТ с ЛИ сопровождается дисрегуляцией сосудистого тонуса, выражающейся в активации системной вазоконстрикции и ингибировании локальной вазоконстрикции за счет активации локальной вазодилатации. ЛИ без ГТ сопровождается системной вазоконстрикцией, активацией локальной как вазоконстрикции, так и вазодилатации, что в итоге приводит к локальному «биохимическому параличу» регуляции сосудистого тонуса.

Анализ корреляционной матрицы взаимосвязей концентрации маркеров регуляции сосудистого тонуса с концентрацией фибриногена на 4-е сутки наблюдения и наличием осложнений ИИ показал два возможных варианта развития событий (рис. 2). Первый вариант ассоциирует повышение концентрации фибриногена ($f_r = 0,689$) с повышением концентрации всех маркеров регуляции сосудистого тонуса, что, как уже отмечалось, может быть взаимосвязано с ГТ с ЛИ (ренин — $f_r = 0,721$, ЭТ-1 — $f_r = 0,450$, CNP — $f_r = 0,646$). Второй вариант ассоциирует снижение концентрации фибриногена ($f_r = -0,435$) со снижением концентрации CNP ($f_r = -0,539$) и

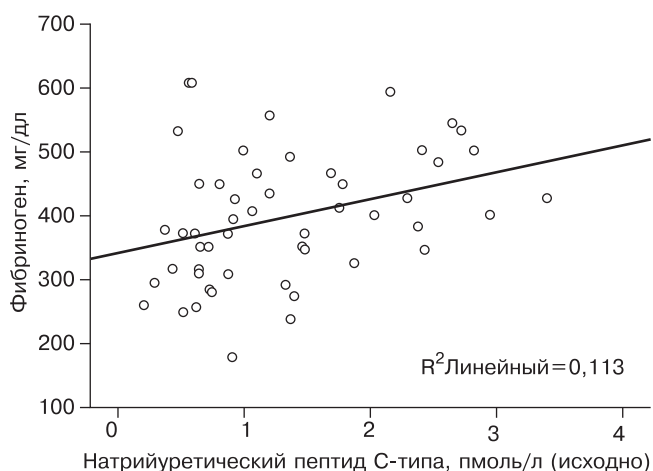


Рис. 1. Ассоциация исходной концентрации CNP и концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения у больных с ИИ.

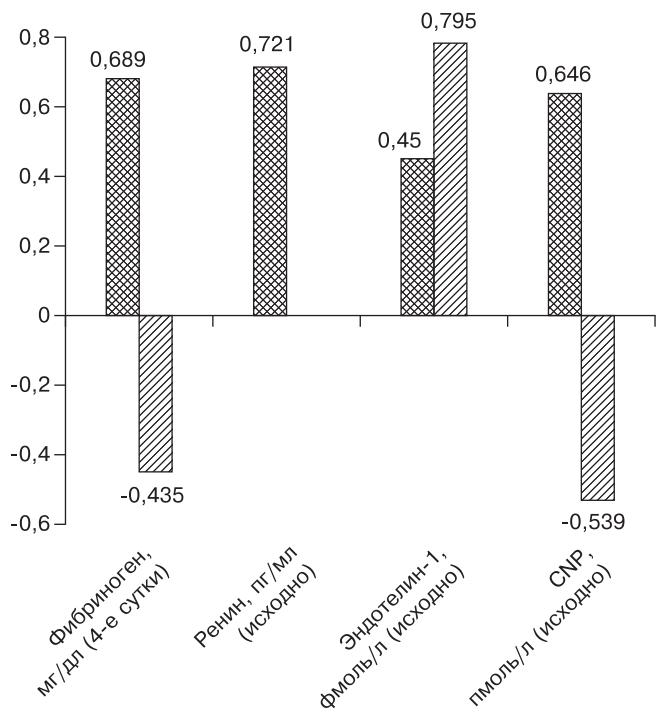


Рис. 2. Факторный анализ ассоциированности маркеров регуляции сосудистого тонуса и фибриногена с осложнениями острого периода ИИ: косая штриховка — без очаговых осложнений, сетка — ГТ с ЛИ.

повышением концентрации ЭТ-1 ($f_r = 0,795$), что наиболее характерно для ИИ без развития ГТ и ЛИ.

По симптомности ГТ выявлены обратная ассоциация концентрации фибриногена ($f_r = -0,610$) и ЭТ-1 ($f_r = 0,851$) при асимптомной ГТ и прямые ассоциации фибриногена ($f_r = 0,476$), ренина ($f_r = 0,827$) и CNP ($f_r = 0,517$) при симптомной ГТ (рис. 3).

Таким образом, повышение концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения сопряжено с развитием ГТ и прежде всего с наличием симптомной ГТ. Также можно предположить, что ГТ без ЛИ сопряжена с активацией механизмов вазоспазма как первого этапа компенсаторной реакции на кровопотерю. ГТ с ЛИ сопряжена с дисрегуляцией сосудистого тонуса и прогрессированием ГТ, сопровождается компенсаторной значительной активацией коагулянтного звена гемостаза и повышением концентрации фибриногена. ЛИ без ГТ при введении в корреляционную матрицу маркеров регуляции сосуди-

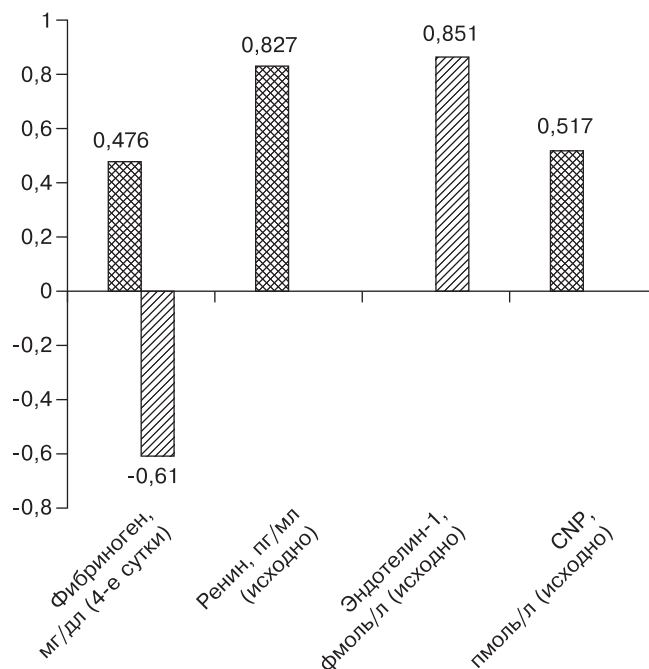


Рис. 3. Факторный анализ ассоциированности маркеров регуляции сосудистого тонуса и фибриногена с симптомностью ГТ: косая штриховка — асимптомная ГТ, сетка — симптомная ГТ.

стого тонуса практически не ассоциирован с концентрацией фибриногена.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что развитие асимптомной ГТ без ЛИ исходно сопровождается системной и локальной вазоконстрикцией на фоне ингибирования локальной вазодилатации, что обуславливает периферический вазоспазм, достаточный для предотвращения прогрессирования ГТ. ГТ с ЛИ, преимущественно симптомная ГТ, сопровождается исходной дисрегуляцией сосудистого тонуса, выражающейся в активации системной вазоконстрикции, ингибировании локальной вазоконстрикции, активации локальной вазодилатации, что усиливает кровоточивость, компенсаторной реакцией на которую является повышение концентрации фибриногена на 4-е сутки наблюдения. ЛИ без ГТ исходно сопровождается системной вазоконстрикцией, активацией локальной вазоконстрикции и вазодилатации, что в итоге приводит к локальному «биохимическому параличу» регуляции сосудистого тонуса.

Сведения об авторах:

Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Кочетов Анатолий Глебович — д-р мед. наук, зав. отделом экспериментальных и теоретических исследований механизмов повреждения и защиты головного мозга; e-mail: kochetov.lab@gmail.com

Лянг Ольга Викторовна — науч. сотр. отдела экспериментальных и теоретических исследований механизмов повреждения и защиты головного мозга.

Шамалов Николай Анатольевич — канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии.

Рамазанов Ганипа Рамазанович — канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии.

Архипкин Александр Алексеевич — науч. сотр. отдела экспериментальных и теоретических исследований механизмов повреждения и защиты головного мозга.

Новоженова Юлия Владимировна — науч. сотр. отдела экспериментальных и теоретических исследований механизмов повреждения и защиты головного мозга.

Скворцова Вероника Игоревна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, директор института.

ГКБ № 31, Москва

Чуйко Михаил Робертович — врач отделения нейрореанимации.

Российский университет дружбы народов, Москва

Огурцов Павел Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики медицинского факультета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамалов Н. А., Кочетов А. Г., Шетова И. М. и др. Связь факторов регуляции сосудистого тонуса с развитием геморрагической трансформации у больных с ишемическим инсультом. Журн. неврол. и психиатр. Прил.: Инсульт 2011; 4: 12—17.
2. Campbell D. J., Woodward M., Chalmers J. P. et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation* 2005; 112(1): 110—116.
3. Мартынов А. И., Гороховская Г. Н. Артериальная гипертензия и транзиторные ишемические атаки у пожилых больных. В кн.: Сборник науч. трудов «Естествознание и гуманизм»; 2005; т. 2, вып. 5: 17—21.
4. Pfeffer M. A. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz* 1993; 18: 430—435.
5. Мухин Н. А., Фомин В. В. Активность ренина плазмы — фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. *Consilium medicum* 2009; 10: 54—61.
6. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международ. неврол. журн.* 2007; 2 (12): 15—20.
7. Masaoka H., Susuki R., Hirata Y. et al. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1989; 2: 1402.
8. Moldes O., Sobrino T., Millán M. et al. High serum levels of endothelin-1 predict severe cerebral edema in patients with acute ischemic stroke treated with tPA. *Stroke* 2008; 39: 2006—2010.
9. Montaner J., Delgado P., Ribo M. et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008; 39 (8): 2280—2287.
10. Makikallio A.M., Makikallio T.H., Korpelainen J.T. et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36 (5): 1016—1020.
11. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001.
12. Allen C. L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Stroke* 2009; 4 (6): 461—470.
13. Аракелян А. А., Бояджян А. С., Петрек М. и др. Роль цитокинов при ишемическом инсульте. *Клин. мед.* 2005; 83 (10): 22—24.
14. S. Murphy C. L., Gibson A. Nitric oxide, ischaemia and brain inflammation. *Biochem. Soc. Transact.* 2007; 35: 1133—1137.
15. Brott T., Adams H. P. Jr., Olinger C. P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864—870.
16. Adams H., Bendixen B., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24 (1): 35—40.
17. Кочетов А. Г., Карпова О. В., Архипкин А. А. и др. Прогностическое значение концентрации фибриногена у больных с ишемическим инсультом без проведения тромболитической терапии. Журн. неврол. и психиатр. Прил.: Инсульт 2010; 110 (12): 46—51.

Поступила 19.01.12