

# Особенности лечения больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома

С.В. Орлов, М.А. Домашенко, М.М. Танащян

Достижения медицинской науки и практики последних десятилетий позволили достичь больших успехов в лечении различных заболеваний, значительно изменив структуру заболеваемости и смертности. В настоящее время главной причиной смертности населения развитых стран мира являются заболевания системы кровообращения, в том числе сосудистые заболевания головного мозга. Разработка и внедрение новых программ и методов диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний является важнейшей медико-социальной и экономической задачей.

Ученые и клиницисты очень давно подметили, что сочетание нескольких факторов риска значительно увеличивает вероятность развития наиболее серьезных заболеваний системы кровообращения – ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Еще в 1948 г. известный клиницист Е.М. Тареев отмечал, что "...представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерина, мочевой кислотой...". Таким образом, более 50 лет назад было прак-

тически сформировано представление о метаболическом синдроме (МС). В 1988 г. американский ученый G. Reaven предложил понятие "метаболический синдром X", в которое он включил сочетание инсулинорезистентности (ИР) с гиперинсулиемией (ГИ), артериальную гипертонию, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе. Впоследствии МС был дополнен такими характеристиками, как гиперурикемия, гипертрофия левого желудочка, гиперфибриногенемия, склерозирование яичников и т.д. [9, 10]. Распространенность МС среди населения составляет 10–30% и неуклонно расширяется. МС вызывается сочетанием генетических факторов и стиля жизни. Снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии.

В настоящее время существует несколько классификаций, предложенных различными авторитетными медицинскими организациями для верификации диагноза МС. Одной из наиболее распространенных и простых в применении клиницистами является АТФ III (Adult Treatment Panel III) (табл. 1). По этой классификации МС ставится при сочетании трех и более факторов.

Нарушения, вызываемые МС, затрагивают все органы и системы органов. Во многих исследованиях было показа-

но, что МС обязательно приводит к выраженным изменениям гемореологии и системы гемостаза, которые имеют определяющее значение в возникновении, прогрессировании и прогнозе цереброваскулярных заболеваний.

У пациентов с МС отмечено нарушение всех звеньев процесса свертывания крови – от адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов до коагуляции и фибринолиза. Гипергликемия приводит к повышенному гликированию мембранных протеинов тромбоцитов, что снижает их упругость и продолжительность жизни, приводит к гиперагрегации и повышенному высвобождению биологически активных веществ, способствующих тромбообразованию [5]. Выявляются изменения и в эритроцитах, которые обладают самостоятельной свертывающей и фибринолитической активностью и способны оказывать воздействие на функциональную активность тромбоцитов [2]. У больных с МС в эритроцитарных мембранах уменьшено содержание метаболически активных фосфолипидов, отмечается активация перекисного окисления липидов, трансмембранного АТФ-зависимого транспорта

Таблица 1. Критерии диагностики метаболического синдрома АТФ III

Показатели	Мужчины	Женщины
Абдоминальный тип ожирения, определяемый по окружности талии	>102 см	>88 см
Уровень триглицеридов	≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл)	
Уровень ХС липопротеидов высокой плотности	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	<1,29 ммоль/л (<50 мг/дл)
Уровень АД	≥130/85 мм рт. ст.	
Уровень глюкозы в плазме крови натощак	≥6,1 ммоль/л (≥110 мг/дл)	

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Сергей Валерьевич Орлов** – канд. мед. наук, науч. сотрудник 1-го сосудистого отделения.

**Максим Алексеевич Домашенко** – канд. мед. наук, науч. сотрудник 2-го сосудистого отделения.

**Маринэ Мовсесовна Танащян** – докт. мед. наук, ученый секретарь, руководитель 1-го сосудистого отделения.

ионов и ухудшение энергетического обмена, повышена тромбопластическая активность, что способствует усилению агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и тромбообразованию [1]. У больных с МС отмечено ускорение образования мелких и крупных эритроцитарных агрегатов и ухудшение деформируемости эритроцитов [3]. Повышенная агрегационная способность эритроцитов при МС тесно связана с гипергликемией и с повышенным образованием и отложением на базальной мембране липопротеидов с последующим изменением электрического и коагуляционного потенциала стенок сосудов. Это ведет, с одной стороны, к возникновению и прогрессированию ангиопатии, а с другой стороны, к снижению скорости кровотока и созданию благоприятных условий для агрегации эритроцитов [1].

Влияние МС распространяется не только на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, но и на коагуляционное звено свертывающей системы крови. У больных с МС отмечается высокий уровень фибриногена [11, 13, 15], который, в свою очередь, повышает агрегацию эритроцитов. Выявлена положительная корреляция между активностью фактора VII и уровнем в крови холестерина и триглицеридов; вследствие повышения концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) снижена активность фибринолитической системы.

Таким образом, МС вызывает в системах гемореологии и гемостаза изменения, что, с одной стороны, способствует нарушению кровообращения на микроциркуляторном уровне, приводящему к прогрессированию хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ), а с другой – приводит к гиперкоагуляции, гипофибринолизу и тромбозу крупных сосудов, способствуя развитию ишемического инсульта.

Нами было обследовано 44 больных с ХЦВЗ, из которых 12 человек (27%) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (НМК), 4 пациента (9%) страдали транзитор-

ными ишемическими атаками (ТИА), 28 больных (64%) страдали дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I–II стадии (рис. 1). У 22 из обследованных больных, согласно критериям АТР III, был диагностирован МС.

Для оценки состояния гемореологии исследовались показатели вязкости крови (ВК) на различных скоростях сдвига, гематокрит, агрегация тромбоцитов по методу G. Born (1962) при воздействии индукторов агрегации – АДФ в концентрации 3 мкмоль/л (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (Адр-АТ). Агрегация и деформируемость эритроцитов определялись на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе LORRCA. Для анализа агрегационных свойств эритроцитов использовались такие показатели, как амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов), индекс агрегации, отражающий скорость образования эритроцитарных агрегатов,  $\gamma$  диссоциации (прочность агрегатов), время образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов по типу “монетных столбиков” ( $T_f$ ), время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов ( $T_s$ ). Анализ деформируемости эритроцитов проводился по двум показателям – предельному индексу деформируемости и времени возвращения эритроцита к исходной форме ( $T_r$ ).

Для оценки состояния гемостаза исследовали концентрацию в крови фибриногена, антитромбина III, ТАП и ИТАП-1, показатели МНО, протромбинового времени, протромбиновый индекс, фибринолитическую активность (ФА) и индекс фибринолиза (ИФ).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003).

В клинической картине обследованных пациентов преобладали такие признаки ДЭП, как снижение памяти, концентрации внимания, головокружение, головная боль, шум в ушах, расстройства сна и т.д. Для объективизации выраженности неврологичес-

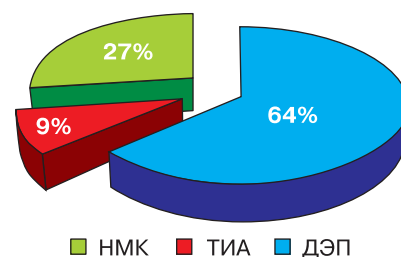


Рис. 1. Распределение обследованных больных по типу ЦВЗ (n = 44).

кой симптоматики мы использовали индекс Barthel, отражающий качество жизни пациентов с ХЦВЗ (100% – отсутствие симптоматики). Величина его оказалась незначительно выше в группе больных без МС – 67% [55; 95] по сравнению с группой больных с МС – 62% [53; 91].

При исследовании агрегации эритроцитов более существенные нарушения были выявлены у больных с сопутствующим МС (табл. 2). Амплитуда агрегации, отражающая конечный размер эритроцитарных агрегатов, была достоверно выше у больных с МС. Примечательно, что в этой группе больных данный показатель превышал норму (до 10 у.е.) и составлял 13,4 [12,3; 15,5] у.е., тогда как у больных без МС он оказался равен 9,7 [8,5; 12,3] у.е. Прочность агрегатов, пропорциональная  $\gamma$  диссоциации, на фоне МС оказалась выше, чем без него. Показатель времени образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов в виде “монетных столбиков”  $T_f$  у всех больных был ниже нормы (2,25 с), но в большей степени он оказался снижен на фоне МС.

Деформируемость эритроцитов в нашем исследовании определялась двумя показателями – предельным индексом деформируемости и временем возвращения эритроцита к исходной форме  $T_r$  (см. табл. 2). Исходный уровень их у всех обследованных больных находился в области минимальных значений нормы и составлял, соответственно, на фоне МС 0,522 [0,492; 0,537] и 87,13 с [81,2; 114,4], а без него – 0,529 [0,5115; 0,549] и 92,31 с [76,215; 93,84].

При исследовании параметров гемостаза у больных с МС были выявле-

**Таблица 2.** Показатели гемореологии и гемостаза у обследованных больных

Показатели	Больные с МС	Больные без МС
<b>Показатели агрегации эритроцитов</b>		
амплитуда агрегации, у.е.	13,3 [12,3; 15,5]*	9,7 [8,5; 12,3]*
индекс агрегации, %	67,4 [54,4; 76,2]	67,0 [62,3; 70,8]
$\gamma$ диссоциации, 1/с	212,5 [190; 232,5]*	180 [160; 190]*
$T_f$ , с	1,57 [0,86; 2,94]	1,73 [1,47; 2,08]
$T_s$ , с	13,11 [8,2; 18,96]	13,7 [11,6; 14,8]
$T_{1/2}$ , с	1,79 [0,97; 3,34]	1,86 [1,55; 2,34]
$T_r$ , с	87,13 [81,2; 114,4]	92,31 [76,2; 93,8]
предельный индекс деформируемости	0,522 [0,492; 0,537]	0,529 [0,511; 0,549]
<b>Показатели агрегации тромбоцитов</b>		
АТФ-адреналин, %	33 [23; 43]	30,5 [20; 50]
АТФ-АДФ, %	29 [26; 37]	30 [23; 37]
<b>Показатели гемостаза</b>		
фибриноген, г/л	4,655 [4,067; 5,001]*	3,537 [3,27; 4,499]*
фибринолитическая активность, %	8 [8; 14,5]	8 [8; 15]
индекс фибринолиза	0,5 [0,2; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]
АТ-III, %	111 [91,3; 11]	104 [98,4; 117]
ТАП, нг/мл	6,28 [4,31; 8,12]	6,33 [3,88; 7,07]
ИТАП-1, ед/мл	9,24 [4,78; 18,36]*	7,21 [3,44; 10,96]*

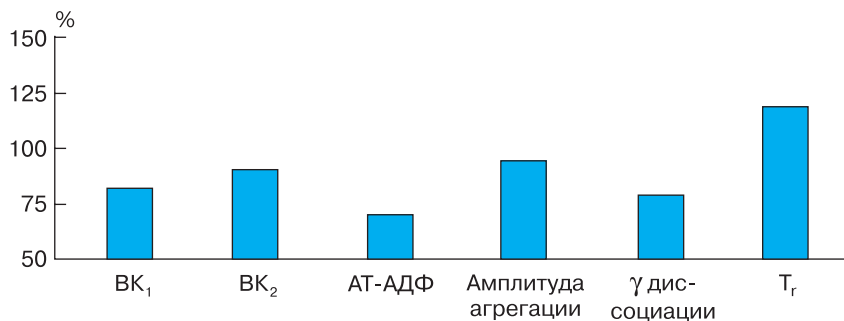
\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей больных с МС и без него.

ны более существенные нарушения по сравнению с больными без него – обращали на себя внимание достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие концентрации фибриногена и ИТАП-1.

Таким образом, у обследованных нами больных выявлялись существенные нарушения гемореологии и системы гемостаза, более выраженные на фоне сопутствующего МС. У больных с МС определялись большие размеры, прочность и скорость образования эритроцитарных агрегатов, что может быть значимым патогенетическим механизмом нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции. В связи с

этим в качестве антиагрегантной терапии для больных с МС наиболее целесообразным, с нашей точки зрения, было назначение препарата, обладающего выраженным влиянием на агрегацию эритроцитов.

Из широкого спектра антиагрегантов мы остановили свой выбор на пентоксифиллине (Трентале). Антитромботическое действие его обусловлено увеличением деформируемости (эластичности) эритроцитов, уменьшением их агрегационной активности, снижением вязкости и улучшением текучести крови, а также повышением содержания внутриклеточ-



**Рис. 2.** Изменение основных показателей гемореологии у больных с МС после лечения пентоксифиллином (Тренталом). За 100% приняты исходные показатели. BK<sub>1</sub> – BK при скорости сдвига 210 с<sup>-1</sup>, BK<sub>2</sub> – BK при скорости сдвига 10 с<sup>-1</sup>.

ного цАМФ тромбоцитов и гладкомышечных клеток эндотелия [7, 12]. Вызываемое препаратом изменение пластичности клеточной мембраны эритроцитов обуславливает их лучшее проникновение в сосуды с уменьшенным просветом, приводя к повышению концентрации кислорода в тканях [6]. Препарат угнетает вазоконстрикцию в микроциркуляторном русле, способствует уменьшению уровня фибрина плазмы, стимулирует фибринолиз. В низких дозах пентоксифиллин действует также на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождения простаглицина и уменьшая продукцию тромбоксана [4]. Таким образом, при МС в связи с его многокомпонентностью назначение пентоксифиллина, обладающего многогранностью фармакологических эффектов, было наиболее целесообразно.

Терапия пентоксифиллином (Тренталом) проводилась в течение 21 сут в дозе 100 мг ежедневно в виде внутривенных инфузий.

После проведенной терапии отмечался существенный регресс неврологической симптоматики – индекс Barthel увеличился с 62% [53; 91] до 87% [65; 97].

На 21-е сутки терапии было отмечено значительное улучшение гемореологических показателей (табл. 3). Отмечалось снижение показателей ВК на различных скоростях сдвига, уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение агрегации и деформируемости эритроцитов (рис. 2). Так, амплитуда агрегации снизилась на 5%,  $\gamma$  диссоциации – на 16%. Показатели деформируемости  $T_r$  и предельный индекс деформируемости после проведенной терапии составили 111,13 с [89,5; 129,7] и 0,554 [0,489; 0,563] соответственно.

При сравнении показателей гемостаза до и после лечения у больных с МС отмечалось уменьшение концентрации ИТАП-1 с 9,24 ед/мл [4,78; 18,36] до 8,66 ед/мл [3,98; 12,12] и увеличение на 75% исходно сниженной ФА (см. табл. 3). Остальные показатели не претерпели существенных изменений.

**Таблица 3.** Показатели гемореологии и гемостаза у больных с МС до и после лечения пентоксифиллином (Тренталом)

Показатели	До лечения	После лечения
<b>Показатели агрегации эритроцитов</b>		
амплитуда агрегации, у.е.	13,3 [12,3; 15,5]	12,65 [12,1; 13,8]
индекс агрегации, %	67,4 [54,4; 76,2]	73,8 [64,5; 76,4]
$\gamma$ диссоциации, 1/с	212,5 [190; 232,5]*	180 [120; 190]*
T <sub>r</sub> , с	1,57 [0,86; 2,94]	1,57 [1,12; 2,015]
T <sub>s</sub> , с	13,11 [8,2; 18,96]	13,0 [10,4; 14,8]
T <sub>1/2</sub> , с	1,79 [0,97; 3,34]	1,66 [1,12; 2,15]
T <sub>r</sub> , с	87,13 [81,2; 114,4]*	111,13 [89,5; 129,7]*
предельный индекс деформируемости	0,522 [0,492; 0,537]	0,554 [0,489; 0,563]
<b>Показатели агрегации тромбоцитов</b>		
АТФ-адреналин, %	33 [23; 43]	25 [10; 41]
АТФ-АДФ, %	29 [26; 37]	24 [11; 36]
<b>Показатели гемостаза</b>		
фибриноген, г/л	4,655 [4,067; 5,001]	4,773 [3,665; 5,340]
фибринолитическая активность, %	8 [8; 14,5]*	14 [8; 15]*
индекс фибринолиза	0,5 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,45]
АТ-III, %	111 [91,3; 11]	112 [102; 117]
ТАП, нг/мл	6,28 [4,31; 8,12]	6,14 [4,20; 9,01]
ИТАП-1, ед/мл	9,24 [4,78; 18,36]	8,66 [3,98; 12,12]

\* p < 0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

Таким образом, в нашем исследовании была показана высокая эффективность пентоксифиллина (Трентала) при лечении гемореологических и гемостатических нарушений у больных с ХЦВЗ на фоне МС. Терапия пентоксифиллином (Тренталом) приводит к значительному регрессу неврологиче-

ской симптоматики, улучшению гемореологических и гемостатических показателей. Уникальное воздействие пентоксифиллина на эритроцитарную агрегацию и деформируемость, являющихся при МС одними из ведущих причин нарушения гемореологии и, соответственно, микроциркуляции,

позволяет говорить о необходимости назначения пентоксифиллина в качестве препарата выбора при лечении больных ХЦВЗ с сопутствующим МС.

### Список литературы

1. Альтшулер М.Ю. Метаболический синдром – особенности инсулиновой секреции и механизмы формирования атеротромбогенного потенциала: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
2. Леонова М.В. // Кардиология. 1990. Т. 30. № 4. С. 107.
3. Орлов С.В. и др. // Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007. № 3. С. 5.
4. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка и анти-тромботическая терапия. М., 2005.
5. Alessi M.C. et al. // Diabetes. 1997. V. 46. P. 860.
6. Angelkort B. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 1979. V. 6. P. 255.
7. Dettelbach H.R., Aviado D.M. // J. Clin. Pharmacol. 1985. V. 25. P. 8.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // JAMA. 2001. V. 285. P. 2486.
9. Haffner S.M. et al. // Hypertension. 1992. V. 20. P. 38.
10. Henefeld M., Leonhardt W. // Deutsch Ges. Wes. 1980. V. 36. P. 545.
11. Khodabandehlou T., Le Devehat C. // J. Mal. Vasc. 1994. V. 19. P. 190.
12. Kiesewetter H. et al. // Klin. Wochenschr. 1986. V. 64. P. 653.
13. Masuda T. et al. // Amer. Heart. J. 1992. V. 124. P. 314.
14. Reaven G.M. // Diabetes. 1988. V. 37. P. 1595.
15. Rosenson R. et al. // Arterioscler. Thromb. 1994. V. 14. P. 1928. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Нервные болезни"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.