

МОРФОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ



УДК 616.092.132.2:612.13

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА

Р.С.Билютин-Асланян, А.И.Мурадов

Институт медицинского образования НовГУ, robertbil@yandex.ru

Представлено и проанализировано влияние индекса массы тела, белков острой фазы воспаления, показателей липидного обмена и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии на развитие атеросклеротических повреждений кровеносных сосудов. Проведено сравнение перечисленных факторов у больных при сочетанном и изолированном поражении сосудов головного мозга и сердца.

Ключевые слова: атеросклеротические поражения сосудов, белки острой фазы воспаления, липидный обмен, фибриноген, факторы риска

The influence of the body-weight index, acute phase reactants, lipid metabolism and the thickness of the common carotid artery intima-media on the development of atherosclerotic vascular lesions is analyzed and presented. The comparison of these factors in patients with combined and discrete lesion of cerebral and coronary vessels is carried out.

Keywords: atherosclerotic vascular disease, acute phase reactant, lipid metabolism, fibrinogen, risk factors

Целью нашей работы являлось исследование связи некоторых факторов риска — индекса массы тела, белков острой фазы воспаления, показателей липидного обмена и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии — с развитием атеросклеротического процесса и сравнение ее у больных при сочетанном и изолированном поражении сосудов головного мозга и сердца.

На базе многопрофильной клиники было проведено комплексное обследование 138 пациентов — женщин и мужчин, из которых было сформировано пять групп. В исследование были включены пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточный вес), больные с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда, атеросклерозом, инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Проводилось сравнение по методу «случай—контроль» по уровню содержания С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, толщины КИМ у сопоставимых по возрасту лиц без признаков аналогичных за-

болеваний. Клиническая характеристика групп была представлена следующим образом: I группа — начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, начальная стадия нарушения мозгового кровообращения (24%); II — ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия (16%); III группа — дисциркуляторная энцефалопатия 2-3 степени, ишемический инсульт (25%); IV группа — ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт (13%); V группа (контрольная) — практически здоровы.

Диагностика начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) подтверждалась одновременным наличием двух или более жалоб в любом сочетании. Субъективные нарушения (головная боль, головокружение и шум в голове) отмечались постоянно или часто (не реже 1 раза в неделю) за три последних месяца. Они появлялись или усиливались при переутомлении или пребывании в душном помещении, уменьшались после отдыха.

В исследовательскую группу не были включены больные сахарным диабетом, больные средней

Таблица 1

Распределение обследуемых по половой принадлежности и возрасту

Группа	Диагноз	Мужчины (чел.)	Женщины (чел.)	Всего (чел.)	Средний возраст (лет)
I	НПНМК	14	19	33	59,6 (11,2)*
II	ИБС, НПНМК, ДЭ	19	3	22	58,2 (10,4)
III	ДЭ 2–3 степени, ишемический инсульт	14	21	35	60,6 (10,2)
IV	ИБС сердца, ишемический инсульт	13	4	18	64,5 (4,8)
V	Практически здоровы	11	19	30	61,4 (5,8)

* Примечание: в скобках приведено значение среднего квадратического отклонения.

степени тяжести артериальной гипертензии, заболеваниями печени, почек, болезнями щитовидной железы, а также больные, принимавшие статины в течение 2-х месяцев. Пациенты с легкой формой гипертензии были равномерно распределены по всем группам. Все участники исследования принадлежали приблизительно к одной возрастной категории (табл.1).

Проведенное комплексное обследование включало исследование, предусматривающее помимо изучения жалоб, анамнеза анализ данных (возраст, наследственность, степень АГ, дислипидемия, избыточный вес, гиподинамия). Выполнялся биохимический анализ крови с определением уровня воспалительных маркеров, УЗИ сосудов головного мозга, при необходимости — КТ и МРТ с целью уточнения диагноза. Проведенные исследования дали возможность рассуждать о влиянии этих факторов риска на атеросклеротический процесс и выстроить корреляционные связи вышеуказанных параметров с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга. Данные клинического исследования представлены в табл.2 и 3.

При определении индекса массы тела (ИМТ) и артериального давления (АД) у пациентов всех 5 групп достоверно зафиксирован избыточный вес. При этом, как видно из табл.2, пациенты всех групп по ИМТ значительно не различались: I группа — $29,2 \pm 2,4$; II группа — $29,1 \pm 3,3$; III группа — $28,4 \pm 2,4$; IV группа — $27,8 \pm 2,3$; V группа — $27,3 \pm 0,8$.

Таблица 2
Показатели данных ИМТ, артериального давления

Группа, М±SD	ИМТ, (кг)	Систолическое давление, (мм.рт. ст.)	Диастолическое давление, (мм.рт. ст.)
I	$29,2 \pm 2,4$	137 ± 19	$82 \pm 11,9$
II	$29,1 \pm 3,3$	$133,7 \pm 14,5$	$84,5 \pm 9$
III	$28,4 \pm 2,4$	$133,6 \pm 15,2$	$79,9 \pm 10,7$
IV	$27,8 \pm 2,3$	$132,7 \pm 11,8$	$78,8 \pm 7,7$
V	$27,3 \pm 0,8$	$130,7 \pm 6,5$	$72,5 \pm 5,2$

Данные исследований белков острой фазы воспаления, толщины интима-медуллярного слоя, наличия атеросклеротических бляшек каждой из групп в расчетах сравнивались с пятой контрольной группой.

При исследовании содержания СРБ и фибриногена у пациентов всех пяти групп нами установлено, что средний показатель СРБ во II группе был выше по сравнению с I на 20%, в III — на 50%, а в IV — на 67%. Между II и IV, III и IV отмечено увеличение СРБ соответственно на 58 и 41%. Выявлена статистически достоверная разница в группах I и III; I и IV; II и IV; III и IV; V и II; V и III; V и IV ($P < 0,05$).

Между I и IV группами наблюдался рост уровня фибриногена на 15%, между II—IV группами — на 10%. По отношению к показателям, полученным в V группе, в I, II, III и IV группах увеличение составило соответственно 19, 25, 22 и 31%. Статистически значимые различия по показателю фибриногена зафиксированы между I и IV; II и IV; III и IV группами, и между V и I, V и II, V и III и V и IV группами ($P < 0,05$).

По результатам биохимического анализа сыворотки крови устанавливался липидный спектр (13-часовое голодание). Исследование на общий холестерин проводилось ферментативным фотометрическим тестом. Определение холестерина высокой плотности происходило после преципитации холестерина низкой и очень низкой плотности. Холестерин очень низкой плотности определялся по общепринятой методике, холестерин низкой плотности определялся по формуле: низкий холестерин = общий холестерин – (высокой плотности холестерин + очень низкой плотности холестерин). Индекс атерогенности (ИА) определялся по формуле: ИА = низкой плотности холестерин/высокой плотности холестерин. На основании полученных данных вычислялся индекс атерогенности (табл.3).

Как показывают данные таблицы, между I и IV группой разница в уровне холестерина статистически не значима. Наблюдается рост общего холестерина в I и III группах на 4% в сравнении с V (контрольной) группой. В I группе отмечено увеличение холестерина на 21,7%.

По уровню липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в группах статистически значимой разницы не было. Отмечался рост ЛНП по сравнению с I группой во II и IV группах соответственно на 7-8%.

Таблица 3
Показатели липидного обмена, М±SD

Группа	ОХ (мг/дл) (ТС)	ЛВП (мг/дл) (HDLС)	ЛНП (мг/дл) (LDLC)	ТГ (мг/дл) (TG)	Индекс атерогенности (AI)
I	$216,4 \pm 44,3$	$50,5 \pm 14$	$139,9 \pm 35,4$	$145,5 \pm 49,4$	$3,6 \pm 1,2$
II	$222,4 \pm 48,0$	$46,1 \pm 13,6$	$146,4 \pm 43,6$	$173,4 \pm 80,8$	$3,7 \pm 1,6$
III	$227,4 \pm 47,2$	$43,9 \pm 10,9$	$151 \pm 39,1$	$170 \pm 77,4$	$4,2 \pm 1,3$
IV	$220,9 \pm 54,1$	$44,5 \pm 12$	$151,5 \pm 41,5$	$147,1 \pm 62,3$	$4,3 \pm 1,7$
V	$169,4 \pm 14,3$	$44,3 \pm 6,3$	$105 \pm 18,1$	$127,8 \pm 13,6$	$2,5 \pm 0,8$

При анализе показателей липопротеинов высокой плотности (ЛВП) установлено, что в I группе отмечается рост ЛВП на 8% по отношению ко II группе. Рост ЛВП отмечен в соотношении: I и III — на 14%, I и IV — на 11,8%, а по сравнению с V группой — на 12,8%. Статистически значимая разница была зафиксирована между I и III и I и IV группами ($P < 0,001$).

В III группе отмечается статистически значимый рост уровня триглицеридов на 14%, в IV — на 10% по сравнению с I группой. Соотношение по группам: II и III — 13%; II и IV — 15%; V и I — 12%; V и II — 13%; V и III — 25%; V и IV — 36%. Статистически значимая разница установлена между I и III, II и III, II и IV ($P < 0,001$).

Зафиксирована значительная разница индекса атерогенности во всех группах по сравнению с V группой (V и I — 30%; V и II — 32%, V и III — 40%, V и IV — 41%). Статистически значимая разница была между I и III; I и IV и V и IV группами с уровнем достоверности 0,05.

Таким образом, повышение общего холестерина, липопротеинов и триглицеридов даже у практически здоровых лиц указывает на особое универсальное влияние этих факторов риска на развитие атеросклеротического поражения головного мозга и сердца.

Для определения степени стеноза артерий, скорости кровотока и толщины интима-медуллярного слоя дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на аппарате Philips SD-800 7,5 MHz дуплекс датчиком в импульсном доплеровском режиме с картированием цветного потока. Степень стеноза сосудов измерялась в срезах. Если степень стеноза достигала менее 50%, то он считался гемодинамически незначительным стенозом, более 50% — гемодинамически значимым. Исследование общей сонной артерии, ее интима-медуллярного слоя проводилось на 2 см проксимальнее бифуркации. Интима-медуллярный слой считался утолщенным, если его толщина составляла более 1 см. В случае обнаружения атеросклеротической бляшки максимальное увеличение проводилось Expand программой. Измерялась степень сужения артерий, размеры атеросклеротической бляшки, ее эмбологенность, структура и состояние ее поверхности, оценивались параметры кровотока.

В результате установлено, что в I группе на УЗИ были обнаружены минимальные изменения, проявляющиеся утолщением на 1,1 мм интима-медуллярного слоя общей сонной артерии у 9% исследуемых, у 3% больных выявилось локальное увеличение КИМ сонной артерии.

У 68% исследуемых II группы отмечалось утолщение интима-медуллярного слоя общей сонной артерии, и только у одного больного был выявлен стеноз внутренней сонной артерии (более 46% по диаметру), вызванный атеросклеротической бляшкой.

В III группе у 62% больных отмечалось утолщение интима-медуллярного слоя общей сонной артерии на 1,1-1,8 мм. У 42% больных выявилась гиперэхогенная кальцифицированная или фиброкальцинозная бляшка, у 17% выявлена гетерогенная бляшка, а у 22% — гипоэхогенная мягкая бляшка. У 30% в каротидных артериях отмечался 20% стеноз по диа-

метру, а у 40% больных — 30–50% стеноз. 50–70% стеноз был обнаружен у 8% пациентов, а более 70% — у 5% больных. В каротидной артериальной системе односторонний стеноз встречался в 40%, а двухсторонний — в 34% случаев. Повреждение сосудов в вертебральной и каротидной системе встречалось в 2% случаев, эшелонированный стеноз каротидной системы — в 2%.

В IV группе интима-медуллярный слой утолщен у всех больных на 1,1-1,8 мм. Односторонний стеноз каротидных артерий выявлен у 44% больных. Двухсторонний — у 55%. Стеноз позвоночных артерий — у 5%. Комбинированные поражения вертебральной и каротидной системы — у 5%. У 55% пациентов отмечался стеноз до 30%, стеноз 30–50% — у 38% больных, стеноз 50–70% — у 22%, 70% стеноз и выше встречался у 11% больных. Гипоэхогенная атеросклеротическая бляшка выявлена в IV группе у 27% больных, гиперэхогенная — у 72%, гетерогенная — у 44%.

В V контрольной группе толщина интима-медуллярного слоя составляла $0,7 \pm 0,09$ см. Атеросклеротических бляшек обнаружено не было.

Установлено, что толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии больше динамически реагирует на атерогенные и антиатерогенные факторы, чем локальное атеросклеротическое повреждение [1].

Показатель толщины комплекса интима-медиа имеет статистически значимый рост между I и II; I и IV группами ($P < 0,001$). Статистически значимая разница отмечалась между III и IV группами, а также между V и II, V и III, V и IV ($P < 0,05$).

Из вышесказанного можно заключить, что во всех группах, кроме контрольной, СРБ и фибриноген вызывают изменения комплекса интима-медиа, усиливают явления стеноза в артериях, влияют на скорость кровотока в каротидных и вертебральных артериях. Во II и IV группах прослеживается взаимосвязь роста СРБ с увеличением количества АС бляшек. На такие опасные и тяжелые осложнения атеросклероза, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз, указывает высокий титр воспалительных маркеров (IV группа).

Установлено, что интима-медуллярный слой общей сонной артерии более чувствителен к поражающим факторам риска, чем другие периферические артерии, и существует тесная взаимосвязь утолщения КИМ с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений, особенно при наличии АГ. Так, утолщение КИМ даже в диапазоне нормальных значений (0,75–0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза. В последнее время появляются работы, демонстрирующие связь прогрессивно увеличивающейся толщины интима-медуллярного слоя с риском повторного инсульта. Каждое утолщение на 0,1 мм толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА), увеличивает вероятность повторного инсульта на 16,5%. Существует мнение, что толщина КИМ ОСА является предиктором сердечнососудистой заболеваемости и смертности. Отмечается взаимосвязь ме-

жду толщиной КИМ ОСА и тяжестью цереброваскулярных заболеваний [2,3].

У исследованных нами больных показатель толщины интима-медуллярного слоя в пределах верхних границ нормы был в I ($0,94 \pm 0,13$) и в V группах ($0,7 \pm 0,09$ см). В других группах этот показатель превышал норму. Статистически значимая разница по этому показателю была зафиксирована между I и II, I и III, I и IV, III и IV, что указывает на распространение процесса и, соответственно, на повреждение других артерий, например коронарных.

В I группе в магистральных артериях каротидной системы утолщение КИМ не обнаружено. Но выявлено утолщение КИМ во II группе — $1,2 \pm 0,2$, без стеноза каротидов. Это подтверждение компенсаторной роли утолщения КИМ для обеспечения адекватности кровотока. Увеличение комплекса интима-медиа общей сонной артерии до 1,2 мм сопровождается пропорциональным увеличением просвета сосуда. Дальнейший рост индекса ($> 1,3$ мм) уже ведет к обратному процессу — сужению просвета артерии. Во II и IV группах зафиксирован статистически значимый рост стеноза каротидной системы разных степеней. По проведенному измерению вертебральных артерий такого сильного увеличения по группам не выявлено.

В I группе толщина интима-медуллярного слоя находилась в корреляционной связи с диастолическим давлением ($r = 0,36$). Во II группе она была в корреляции с фибриногеном ($r = 0,36$), и со скоростью кровотока в артериях каротидной системы. В III группе толщина интима-медуллярного слоя была в отрицательной корреляционной зависимости к просвету вертебральных артерий ($r = -0,44$) и в положительной зависимости к индексу массы тела ($r = 0,50$). В IV группе — была в положительной корреляционной связи к процентному показателю стеноза магистральных артерий ($r = 0,60$). В III и IV группах толщина интима-медуллярного слоя была в положительной корреляционной связи к показателю стеноза магист-

ральных артерий ($r = 0,60$), а в V группе она не коррелировала ни с одной из групп.

Таким образом, на толщину интима-медуллярного слоя влияют возраст, избыточный вес, диастолическое давление, концентрация фибриногена, повышение общего холестерина, липопротеинов и триглицеридов, а толщина интима-медуллярного слоя, в свою очередь, влияет на стенотические процессы в артериях. На начальной стадии атеросклеротического повреждения сосудов головного мозга (изолированный вариант), при манифестации, с ИБС, при их комбинации, выявляется повышение общего холестерина и ЛНП даже у практически здоровых лиц. В случае комбинированного атеросклеротического процесса подъем уровня фибриногена связан с прогрессированием стеноза в экстракраниальных артериях. Все это указывает на особое универсальное влияние факторов риска на развитие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и сердца.

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х. 2009. С.248-249.
2. Pai J.K., Mukamal K.J., Rexrode K.M., Rimm E.B. C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms, CRP Levels and Risk of Incident Coronary Heart Disease in Two Nested Case-Control Studies // PLoS ONE. 2008. V.3. №1. P.1395-1397.
3. Stolp H.B., Dziegielewska K.M. Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2009. V.35. №2. P.132-146.

Bibliography (Transliterated)

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. Ateroskleroz i koronarnaja bolezn' serdca. M.: Triada-Kh. 2009. S.248-249.
2. Pai J.K., Mukamal K.J., Rexrode K.M., Rimm E.B. C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms, CRP Levels and Risk of Incident Coronary Heart Disease in Two Nested Case-Control Studies // PLoS ONE. 2008. V.3. №1. P.1395-1397.
3. Stolp H.B., Dziegielewska K.M. Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2009. V.35. №2. P.132-146.