

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПИДОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

М.В. АХВЛЕДИАНИ, Е.О. ВОРОБЬЕВА, М.В. МАРТИАШВИЛИ,
Д.Г. ГАЧЕЧИЛАДЗЕ

Институт лучевой и интервенционной диагностики АН Грузии, Тбилиси

Изучалась взаимосвязь системы гемостаза, липидного профиля крови и атеросклеротических поражений сонных артерий. Установлена связь тромбоцитарно-плазменного гемостаза, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, апо-белков А-1 и В, липопротеина (а) со степенью стеноза экстракраниальных артерий при различных нарушениях мозгового кровообращения. Комплекс изученных биохимических тестов рекомендован для использования в качестве маркеров активности каротидного атеросклероза.

Ուսումնասիրվել է հեմոստազի համակարգի, արյան ճարպային պատկերի և քներակների աթերոսկլերոտիկ ախտահարման փոխկապակցվածությունը: Հաստատված է տրոմբոցիտար-պլազմային հեմոստազի, ընդհանուր խոլեսթերոլի, ցածր և բարձր խտության լիպոպրոտեինների խոլեսթերոլի, А-1 և В ապո-սպիտկուցների, (а) լիպոպրոտեինի կապը ուղեղի արյան շրջանառության տարբեր խանգարումների դեպքերում էքստրակրանիալ երակների ստենոզի աստիճանի հետ: Ուսումնասիրված կենսաքիմիական թեստերի համակարգը երաշխավորված է կարոտիդային աթերոսկլերոզի ակտիվության տարբերանշման համար:

The aim of the work is to study correlation between the hemostasis system, lipids and carotic atherosclerotic lesions. The results have shown that when investigating the hemostasis system, the activation of aggregation-adhesive characteristics of thrombocytes and plasmatic hemostasis was noted. Total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, apo-B and lipoprotein(a) were observed to increase in all patients under study. However, this change was more pronounced in the patients with discirculatory encephalopathy and previously endured insult. The character of changes of HDLcholesterol and apo-A-1 was contrary.

Липопротеины - холестерол - фибриноген - D-димеры - атеросклероз

Атеросклероз является отдельной нозологической формой заболевания, диагностика которого основана на комплексном лабораторном исследовании. При этом клиническая биохимия атеросклероза существенно отличается от диагностики многочисленных осложнений атеросклеротического поражения артериальных стволов и коронарных артерий [2, 9].

Методы клинической биохимии, используемые для исследования метаболизма липидов, дают возможность оценить содержание в крови каждого из липидов, концентрацию в крови специфических липид-транспортных белков - аполипопротеинов [5, 15].

В различных работах продемонстрировано участие отдельных компонентов гемостаза в появлении и росте атеросклеротических бляшек. Процессы тромбообразования и атеросклероза связаны с эндотелием, именно в этих клетках происходит накопление липопротеинов, образуются важнейшие компоненты фибринолитической системы [3, 6].

Исследования разных авторов показали, что причиной нарушений мозгового кровообращения почти в 2/3 случаях является поражение экстракраниального отдела сонных артерий [1, 8].

Поэтому изучение и дифференциация изменений липидного спектра и гемостатических свойств крови при атеросклеротическом поражении сонных артерий существенны в лечении нарушений кровообращения головного мозга [4, 6, 14].

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи липидного профиля, системы гемостаза и атеросклеротических поражений сонных артерий (СА).

Материал и методика. 116 пациентов (74 мужчины и 42 женщины) в возрасте от 41 до 74 лет (ср. возраст 52.7 ± 1.44) с различными цереброваскулярными нарушениями были разделены на три группы. I группу составили 40 пациентов с асимптомным (без клинических проявлений) течением стеноза СА, II группа - 40 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В III группе - 36 пациентов с перенесенным ишемическим инсультом. Каждая группа была подразделена на две подгруппы по степени стеноза сонных артерий: гемодинамически незначительный стеноз ($< 50\%$), гемодинамически значимый стеноз ($> 50\%$). Контрольную группу составили 42 практически здоровых лица в возрасте от 35 до 61 года.

У всех пациентов липидный спектр крови изучали по следующим параметрам: общий холестерол (ОХ), холестерол липопротеинов высокой плотности (ХЛВП), холестерол липопротеинов низкой плотности (ХЛНП), триглицериды (ТГ), аполипопротеин-А-1 и В (Апо-А-1 и Апо-В), липопротеин-а (Лп-а). Система гемостаза была изучена с помощью следующих показателей: абсолютное число тромбоцитов с подсчетом в камере Горяева с фазово-контрастной приставкой, агрегационные свойства тромбоцитов по Вогн, в качестве индуктора использовалась АДФ, адгезивная активность по Wright в модификации Балуды, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клаусу, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), антитромбин-III (АТ-III) по Абильтгаард, фибринолитическая активность, протеин-С по клоттинговому методу. Д-димеры определяли латексаглютинационным методом.

Исследования проводили на биохимическом анализаторе COBAS E MIRA (ROCHE DIAGNOSTICS) и коагулометре THROMBOTRACK (NYCOMED), с помощью реагентов ROCHE DIAGNOSTICS, HUMAN, BIOMERIEUX и РЕНАМ.

Дуплексное сканирование СА с цветным картированием потоков проводили на ультразвуковом аппарате «PHILIPS SD-800».

Статистический анализ результатов проводили с применением пакета статистических программ SPSS для WINDOWS. Критерием статистической достоверности был уровень $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных показал, что абсолютное количество тромбоцитов было увеличено у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В частности, в I подгруппе тромбоцитоз достигал $336.7 \pm 3.83 \cdot 10^9/\text{л}$, а во II подгруппе - $342.8 \pm 2.02 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл.). Отмечалась активация обоих звеньев функциональных свойств тромбоцитов.

МНО снижалось по сравнению с контрольными показателями у всех обследованных пациентов, особенно во II группе. Примечательно, что у

Таблица. Показатели липидов различных классов и гемостаза у больных с нарушениями мозгового кровообращения

Показатели гемостаза	Группы обследованных						
	контрольная группа n=42	1, n=40		2, n=40		3, n=36	
		подгруппы					
		1	2	1	2	1	2
Число тромбоцитов ($10^9/л$)	289,6±7,94	274.25±6.751	294.8±4.96	336.7±3.83	342.8±2.02	297.8±1.98	293.0±2.88
Агрегация тромбоцитов	18,21±0,480	17.35±0.301	30.5±0.98	21.0±0.39	21.6±0.31	20.5±0.24	21.06±0.28
Адгезивность тромбоцитов (%)	31.8±1.08	29.2±0.65	19.7±0.49	34.2±0.16	35.5±0.20	34.0±0.36	36.28±0.27
МНО	1.12±0.031	1.74±0.662	1.02±0.02	1.01±0.01	0.94±0.023	1.05±0.070	1.11±0.014
АТ - III (%)	92.0±1.60	95.0±1.02	97.0±0.91	85.0±0.82	83.0±1.0	85±1.03	87.0±1.03
Фибриноген (г/л)	2.69±0.163	2.88±0.090	3.54±0.162	3.86±0.114	4.44±0.042	2.99±0.081	5.44±0.093
Фибринолит. акт. (%)	10±0.4	11±0.5	7.0±0.47	8.1±0.48	6.2±0.01	5.1±0.322	4.9±0.35
Протеин - С	0.97±0.033	0.85±0.031	0.87±0.034	1.04±0.321	0.66±0.012	0.66±0.029	0.62±0.014
Д- димеры (нг/мл)	390±2.0	303±3.0	503±4.0	511±3.7	526±4.1	518±4.0	529±3.79
Общий холестерол (ммоль/ л)	5.08±0.034	6.24±0.141	6.95±0.043	6.46±0.113	8.1±0.220	6.81±0.051	7.26±0.054
ХЛВП (ммоль/ л)	1.3±0.03	1.11±0.042	0.89±0.022	1.05±0.044	1.05±0.044	0.85±0.035	0.71±0.020
ХЛНП (ммоль/ л)	2.44±0.081	4.79±0.153	5.62±0.052	4.95±0.121	4.96±0.113	5.43±0.092	6.09±0.114
Триглицериды (ммоль/л)	1.39±0.080	1.64±0.092	2.0±0.040	2.2±0.08	3.11±0.141	2.68±0.063	3.06±0.04
Апо-А (мг/ дл)	157.4±5.28	163.2±5.77	99.9±1.033	124.8±6.54	126.2±2.44	113.2±1.54	111.67±0.683
Апо-В (мг/ дл)	128.65±2.353	145.45±3.661	223.05±3.281	180.75±5.990	201.75±5.580	192.44±1.404	195.17±1.191
Липопротеин(а) (мг/ дл)	4.4±0.26	6.9±0.47	8.1±0.33	6.2±0.21	12.35±0.611	15.5±0.60	14.9±0.56

пациентов с перенесенным инсультом (6 месяцев) показатели протромбинового времени были получены после проведенной антикоагулянтной терапии.

Величина АЧТВ в сравниваемых группах существенно не различалась. При этом у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, у которых стеноз сонных артерий был гемодинамически значимым, данный параметр снижался до 29.9 ± 0.23 сек.

Характер изменения содержания фибриногена был следующим: наиболее высокий уровень - 4.44 ± 0.04 и 5.44 ± 0.09 г/л отмечался у тех пациентов II и III группы, у которых был выявлен гемодинамически значимый стеноз СА.

Показатели противосвертывающей системы протеин-С, АТ - III и фибринолитической активности изменялись по-разному. Фибринолитическая активность снижалась у всех пациентов. Нагляднее всего это выявилось у тех пациентов с перенесенным инсультом, у которых отмечался гемодинамически значимый стеноз (4.9 ± 0.35). АТ - III также был понижен, при этом у пациентов II группы от 85 ± 0.8 до 83 ± 1.0 и III группы от 87 ± 1.03 до $85 \pm 1.0\%$.

Что касается протеина-С, во всех группах отмечалось снижение его величины от 0.97 ± 0.03 до 0.62 ± 0.01 . Максимальное снижение имело место в III группе (0.66 ± 0.02 и 0.62 ± 0.01).

D-димер в I группе пациентов с асимптомным течением стеноза СА не отличался от такового в контрольной группе. Во II и III группах отмечалось некоторое повышение указанного параметра от 511 ± 3.7 нг/мл до 529 ± 3.79 нг/мл.

При исследовании показателей свертывающей системы, в частности тромбоцитарного гемостаза, выявленные сдвиги позволяют судить об активации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов на фоне умеренного тромбоцитоза, что особенно выявилось у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Характер изменения МНО у пациентов с перенесенным инсультом, по-видимому, связан с проведенной антикоагулянтной терапией. Однако во время исследования пациентам данной группы указанное лечение не проводилось. Учитывая вышесказанное, а также данные остальных изученных параметров гемостаза, были даны рекомендации для проведения адекватной терапии.

Уровень фибриногена и его умеренное увеличение в обследованных нами группах, совпадающие с данными различных авторов [2, 5, 6], также подтверждают значимость этого параметра как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от воспалительных процессов, где увеличение имеет транзиторный характер, при атеросклеротических поражениях СА повышенное содержание фибриногена обладает значительной стойкостью.

D-димеры – продукты плазменного расщепления фибрина, с одной стороны, характеризующие степень внутрисосудистого отложения фибрина,

а с другой – фибринолитическую активность, у всех пациентов были повышены. Исключение составили те пациенты I группы, где стеноз СА был незначительным. Эти специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба, принимают самое активное участие в тромбообразовании. Поэтому, чем активней этот процесс, тем выше концентрация D- димеров [13,15].

АТ- III и протеин-С относятся к компонентам противосвертывающей системы крови и являются стабильными белками, содержание которых снижается лишь при острых массивных тромбозах, сопровождающихся коагулопатией потребления [3, 6, 15]. Этим и можно объяснить отсутствие различий в величинах указанных параметров в сравниваемых группах, хотя следует подчеркнуть, что тенденция к снижению имела место у тех пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным инсультом, у которых атеросклеротические поражения СА были наиболее значимы.

Изучение липидного спектра показало, что у всех пациентов отмечалась гиперхолестеролемиа 6.24 ± 0.14 ммоль/л. Наибольшая величина этого параметра отмечалась во II и III группах у тех пациентов, у которых был выявлен гемодинамически значимый стеноз СА.

ХЛВП постепенно снижался у всех обследованных. Как видно из таблицы, наименьшая величина 0.71 ± 0.02 ммоль/л была отмечена в III группе, у пациентов с перенесенным инсультом ($P \leq 0.05$). Примечательно, что степень снижения данного параметра коррелировала со степенью стеноза сонных артерий. ХЛНП во всех группах достоверно повышался, при этом была выявлена обратная корреляция со степенью стеноза СА. Характер изменения Апо-А и Апо-В был аналогичен таковому ХЛВП и ХЛНП.

Наиболее высокие показатели ТГ были получены во II и III группах ($P \leq 0.05$), в частности во II подгруппе (3.11 ± 0.14 ммоль/л и 3.06 ± 0.04 ммоль/л).

Независимый атерогенный фактор Лп (а) имел тенденцию повышения по сравнению с контролем в I группе пациентов. У пациентов III группы данный параметр был достоверно повышен ($P \leq 0.05$).

Результаты проведенных исследований показали, что наличие гемодинамически значимого стеноза СА (особенно во II и III группах) сопровождалось активацией как тромбоцитарного, так и плазменного гемостаза.

Различный характер изменения липидтранспортных белков Апо-А-1 и апо-В, наряду с антиатерогенной и атерогенной фракциями холестерина, указывают на их взаимосвязь со степенью стеноза СА. Это позволяет рекомендовать данные параметры как биохимические тесты активности атеросклероза и полностью согласуются с литературными данными [19, 20, 21, 22].

Четкая тенденция повышения Лп (а) по сравнению с нормальным значением (4-17 мг) свидетельствует о его роли как риск-фактора различных атеросклеротических повреждений [9, 21, 22].

Примечательно, что прослеживается взаимосвязь данного параметра с

фибринолитической активностью, фибриногеном и активацией агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов.

На основании проведенных исследований можно заключить, что взаимоотношение между стенозом СА, липидным спектром и показателями свертывающей системы крови, является ценным подспорьем при изучении атеросклеротических нарушений сонных артерий. Таким образом, комплекс используемых лабораторных тестов можно применить как биохимические маркеры активности стенозирующего процесса экстракраниальных артерий. Это способствует выявлению факторов риска возникновения и прогрессирования каротидного атеросклероза, не только при нарушениях мозгового кровообращения, но и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беличенко О.И., Абрамова Н.Н., Терновой С.К. Мед. радиология и рад. безопасность. 41, 6, 5-9, 1996.
2. Карпов Р.С., Дудко В.А. Клин. медицина. 12, 9-13, 1999.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Спб.: 94-154, 1995.
4. Кравченко А.И., Ваизова О.Е., Креинес В.М. Клин. лаб. диагностика. 5, 13-15, 2000.
5. Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Давлетов К.К. и др. Кардиология. 4, 18-23, 1995.
6. Реброва О.Ю. Клин. лаб. диагностика. 5, 39-41, 1995.
7. Тимов В.Н., Творогова М.Г., Никитин С.В. Тер. архив. 12, 112-115, 1995.
8. Тимов В.Н. Клин. лаб. диагностика. 11, 3-8, 1997.
9. Тимов В.Н. Клин. лаб. диагностика. 4, 3-13, 1998.
10. Тимов В.Н. Клин. лаб. диагностика. 2, 25-32, 2000.
11. Akhvlediani M., Gachechiladze D., Martiashvili M. Georgian J. of Radiology. 11, 2, 18-21, 2002.
12. Jovic P., Spasic A. 12th IFCC European Congress of Clinical Chemistry (Basel, august 1997) Abstracts. Basel: P.259, 1997.
13. Juhan-Vague I., Alessi M. Thromb. Haemost. 70, 138-143, 1993.
14. Kipshidze N., Todua F., Beraia M. et al. European Congress of Radiology (Vienna, March 1999): Abstracts. Vienna, P.49, 1999.
15. Peltonen S., Kauhanen P., Lapantalo M. et al. Fibrinolysis. 6, 31-31, 1992.

Поступила 12.X.2004