© Коллектив авторов, 2013

Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром

М.М. ТАНАШЯН, О.В. ЛАГОДА, С.В. ОРЛОВ, Н.Г. ТЕЛЕНКОВА, Л.Н. МАКСЮТКИНА, С.Ю. ПЕТРУХИНА

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Cerebrovascular diseases and metabolic syndrome

M.M. TANASHYAN, O.V. LAGODA, S.V. ORLOV, N.G. TELENKOVA, L.N. MAKSYUTKINA, S.YU. PETRUKHINA

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Резюме

Цель исследования. Изучение различных аспектов цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) на фоне метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. Проводили комплексное клинико-лабораторное, ультразвуковое и нейровизуализационное исследования у 514 больных с «симптомным» и «бессимптомным» атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий (ВСА) и наличием МС.

Результаты. Выявлено и подтверждено влияние МС на следующие факторы: а) течение и прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий (СА) с трансформацией его «бессимптомного» состояния в «симптомное»; б) структуру и нестабильность атеросклеротической бляшки; в) степень гемореологических изменений; г) наличие дисфункции эндотелия; д) изменения вещества головного мозга; е) особенности клинической симптоматики как острых, так и хронических ЦВЗ и развитие когнитивных нарушений.

Заключение. Ассоциация атерогенного действия основных компонентов МС — гиперинсулинемии, артериальной гипертонии, дислипидемии и ожирения на фоне дизрегуляции системы гемостаза и гемореологии существенно повышает риск прогрессирования атеросклеротического процесса в СА даже при его «бессимптомном» течении и соответственно способствует развитию и прогрессированию тяжести различных проявлений ЦВЗ.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; метаболический синдром; атеросклероз; морфология атеросклеротической бляшки; «бессимптомные» стенозы и рестеноз сонных артерий; гемореологические, ультразвуковые и биохимические маркеры эндотелиопатии, когнитивные нарушения.

Aim. To study various aspects of cerebrovascular diseases (CVD) in the presence of metabolic syndrome (MS).

Subjects and methods. A comprehensive clinical, laboratory, ultrasound, and neuroimaging study was conducted in 514 patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic lesion of the internal carotid artery and MS.

Results. MS was found and proven to affect the following factors: a) the course and progression of carotid artery (CA) atherosclerotic lesion with transformation of its asymptomatic to symptomatic state; b) the structure and instability of an atherosclerotic plaque; c) the magnitude of blood rheological changes; d) endothelial dysfunction; e) white matter changes; f) the clinical features of both acute and chronic CVD and the development of cognitive impairments.

Conclusion. The association of the atherogenic activity of major components of MS, such as hyperinsulinemia, hypertension, dyslipidemia, and obesity, in the presence of dysregulated hemostasis and blood rheology substantially increases the risk of a progressive CA atherosclerotic process even in its asymptomatic course and accordingly favors the development and progression of different manifestations of CVD.

Key words: cerebrovascular diseases; metabolic syndrome; atherosclerosis; atherosclerotic plaque morphology; asymptomatic stenoses and restenosis of carotid arteries; blood rheological, ultrasound, and biochemical markers of endotheliopathy; cognitive impairments.

АГ — артериальная гипертония
АС — атеросклероз
АСБ — атеросклеротическая бляшка
АТ — агрегация тромбоцитов
АТIII — антитромбин III
АЭ — агрегация эритроцитов
ВСА — внутренние СА
ГИ — гиперинсулинемия
ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия
ЗПВД — зависимая от потока вазодилатация
ИР — инсулинорезистентность
ИФ — индекс фибринолиза
КН — когнитивные нарушения
КС — каротидное стентирование
КЭЭ — каротидная эндартерэктомия
Лп-ФЛА$_2$ — липопротеидассоциированная фосфолипаза А$_2$
МП — «манжеточная» проба
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
НМК — нарушение мозгового кровообращения
НПНМК — начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
СА — сонные артерии
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
ФА — фибринолитическая активность
фВ — фактор Виллебранда
ХЦВЗ — хронические ЦВЗ
ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания
DImax — деформируемость эритроцитов
γ-дисс. — скорость полной дезагрегации

Чрезвычайная актуальность роста цереброваскулярной заболеваемости обусловливает необходимость разработки и внедрения эффективных методов профилактики и лечения этой группы заболеваний [1, 2]. Современное состояние ангионеврологии характеризуется существенным «омоложением» основных причин цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ): артериальной гипертонии (АГ) и атеросклероза (АС) [3]. Хронический психоэмоциональный стресс, нарушения питания и беспорядочный образ жизни, а также неблагоприятные экологические факторы способствуют развитию метаболического синдрома (МС) — сочетания различных физиологических аномалий метаболического генеза, увеличивающих риск развития сосудистых заболеваний. В настоящее время распространенность МС в общей популяции составляет от 14 до 24%, причем в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста заболеваемости и сдвиг в сторону ее повышения у лиц молодого возраста [4, 5].

Спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения сосудов, сердца, крови способствуют развитию проявлений ишемии, в том числе обусловливают повышение риска развития инсульта в популяции в 2,4 раза [6—8]. Отмечена зависимость от дозы: у лиц с 1—3 компонентами МС новые эпизоды проявления сердечно-сосудистых заболеваний отмечаются у 2,5% через 5 лет наблюдения, а у лиц с 4 и более компонентами — у 14,9% за этот же период наблюдения. Причем случаи развития церебральной патологии в 4 раза превалируют над случаями проявления кардиальной патологии [8].

Наличие МС с его классической патобиохимией — гиперлипидемией, гипергликемией и инсулинорезистентностью (ИР) — способствует нарушению метаболизма в сосудистой стенке, в том числе транспорта в ней липопротеидов. Избыточное поступление уже окисленных, активных форм липопротеидов низкой и очень низкой плотности в субэндотелиальный слой не позволяет в полной мере утилизировать и обезвреживать их тканевыми макрофагами. Это приводит к постепенному превращению последних в пенистые клетки с одновременной гиперпродукцией ими целого ряда биологически активных веществ (интерлейкинов, цитокинов, факторов роста и др.), способствующих развитию воспалительной реакции в субэндотелиальном слое сосудов. Дальнейшие этапы метаболического каскада с миграцией в зону воспаления лимфоцитов, нейтрофилов, тучных клеток способствуют прогрессированию эндотелиопатии и разрастанию атеросклеротической бляшки (АСБ) [9]. Кроме того, метаболические сдвиги способствуют дестабилизации имеющихся АСБ, быстрому переходу «бессимптомного» течения атеросклеротического поражения артерий мозга в «симптомное» с клиническими проявлениями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Сведения об авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., рук. I неврологического отд-ния

Орлов Сергей Валерьевич — к.м.н., н.с. I неврологического отд-ния

Теленкова Надежда Григорьевна — м.н.с. I неврологического отд-ния

Максютkина Лидия Николаевна — асп. I неврологического отд-ния

Петрухина Светлана Юрьевна — асп. I неврологического отд-ния

В связи с наибольшей частотой развития ишемических ЦВЗ в системе сонных артерий (СА) исследование каротидного АС является актуальным «модельным» вариантом. Целью работы было изучение особенностей течения ЦВЗ на фоне сопутствующего МС.

Материалы и методы

В исследование включили 514 больных с патологией внутренних СА (ВСА): 316 «симптомных» и 198 «бессимптомных» пациентов, выявленных при скрининговом ультразвуковом исследовании. Среди них было 210 (45%) мужчин в возрасте от 37 до 73 лет, средний возраст 63±8,6 года, и 304 (55%) женщины в возрасте от 42 до 74 лет, средний возраст 60±7,8 года.

При определении характера ЦВЗ использовали Классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанную в 1985 г. в НИИ неврологии АМН СССР [10]. В ее основу положены данные обследования 43 больных с ОНМК и 263 больных с хроническими ЦВЗ, из них 88 пациентов с перенесенным ишемическими НМК вне острой стадии заболевания, 45 с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) и 130 с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

У 97% больных была АГ. Из сопутствующей кардиальной патологии у 64% больных обнаружена хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца — ИБС (стенокардия напряжения у 29%, инфаркт миокарда в анамнезе у 13%, пароксизмальная форма мерцательной аритмии у 5%). МС был у 68% пациентов, включенных в исследование. При этом у 36% обследованных диагностирован сахарный диабет 2-го типа (СД-2). Для диагностики МС использовали критерии ВНОК (2009 г.) [11].

У всех пациентов анализировали особенности клинической картины с оценкой субъективной и объективной симптоматики. Для объективизации предложена собственная балльная рейтинговая шкала со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренная выраженность, 3 — выраженные проявления, 4 — грубые проявления.

Наряду с общеклиническими и неврологическими исследованиями проводились цветовое дуплексное сканирование СА по методике Г.И. Кунцевич (2006) на приборах Logiq 9 («GE») и iU 33 («Phillips»). Исследовали следующие параметры: 1) толщину комплекса интима—медиа (ТИМ) в общих СА и области бифуркации; 2) степень стеноза в области бифуркации и/или устье ВСА; 3) структуру и протяженность АСБ в области бифуркации и/или устье ВСА.

Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали с помощью ультразвуковой «манжеточной» пробы (МП) с исследованием зависимой от потока вазодилатации (ЗПВД) плечевой артерии по методике D.S. Celermajer (1998) на приборе Aspen («Siemens»). Кроме того, выполняли следующие исследования:

Контактная информация:

Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. I неврологического отд-ния; тел.: +7(495)490-2105; e-mail: angionev@gmail.com

а) патоморфологическое исследование биоптатов АСБ, изъятых при каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Для микроскопического исследования отбирали фрагменты биоптатов в областях максимального стеноза синуса ВСА и макроскопически выявленных изменений (изъязвления, тромбы, кровоизлияния). Каждый биоптат оценивали не менее чем по 28 параметрам, отражающим структуру и клеточные элементы АСБ, и визуально определяли степень их выраженности: минимальная, умеренная, максимальная;

б) определение биохимических характеристик крови с оценкой липидного и углеводного состава, а также маркеров воспалительной реакции сосудистой стенки липопротеидассоциированной фосфолипазы A_2 (Лп-ФЛА$_2$) и α-фактора некроза опухоли на автоматическом анализаторе Konelab 30 (Финляндия);

в) оценку основных параметров гемореологии и гемостаза: фибриноген по Клаусу, протромбиновое время, протромбин по Квику, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время (клоттинговым методом); концентрация антитромбина III — АТIII (методом с хроматогенными субстратами); антиген к фактору Виллебранда — фВ (иммунотурбидиметрическим латексным методом); фибринолитическая активность (ФА) по E. Bidwell (1953) с расчетом индекса фибринолиза (ИФ) на автоматическом коагулометре ACL 9000, («Instrumentation Laboratory», США). Агрегацию тромбоцитов (АТ) определяли турбидиметрическим методом по G. Born (1961) на лазерном агрегометре Biola Ltd. (Россия) при воздействии индукторов агрегации АДФ (АТ-АДФ) и адреналина (АТ-Адр). Агрегацию эритроцитов (АЭ), скорость полной дезагрегации (γ-дисс.) и деформируемость эритроцитов (DImax) определяли на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе LORRCA («Mechatronics», Нидерланды);

г) исследование функции эндотелия путем определения показателей антиагрегантной, антикоагулянтной, прокоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки при проведении МП;

д) оценку когнитивных нарушений (КН) проводили с помощью нейрофизиологического исследования когнитивных вызванных потенциалов Р300 (ВП Р300) и нейропсихологического тестирования, включающего оценку по шкале MMSE, объем слухоречевой памяти (заучивание 10 слов по методике А.Р. Лурия), определение устойчивости внимания и динамики работоспособности (таблица Шульте и выполнение серийного счета 100-7);

е) нейровизуализационное исследование (магнитно-резонансная томография — МРТ) головного мозга по стандартной методике на томографе Magnetom Symphony («Siemens») с магнитной индукцией 1,5 Тл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). Использованы общепринятые критерии различий с определением статистической достоверности при $p<0,05$.

Результаты

При анализе раннего маркера развития АС — ТИМ общей СА у пациентов с острыми и хроническими ишемическими ЦВЗ на фоне МС величина этого показателя оказалась больше, чем у пациентов без МС ($p<0,005$), и прямо коррелировала с возрастом пациентов ($p=0,005$), уровнем триглицеридов ($p=0,04$) и глюкозы ($p=0,002$) в сыворотке крови. При этом сам факт реализации острого церебрального эпизода (не только инсульт, но и преходящее НМК) также влияли на его значения. При более детальном анализе установлено, что в структурном распределении (качественные характеристики) было больше пациентов с показателями, близкими к норме, в группе с подостро нарастающей ишемией мозга — ДЭ, а у лиц с НМК не только его значения выше, но и больше случаев с худшими значениями ТИМ **(рис. 1)**.

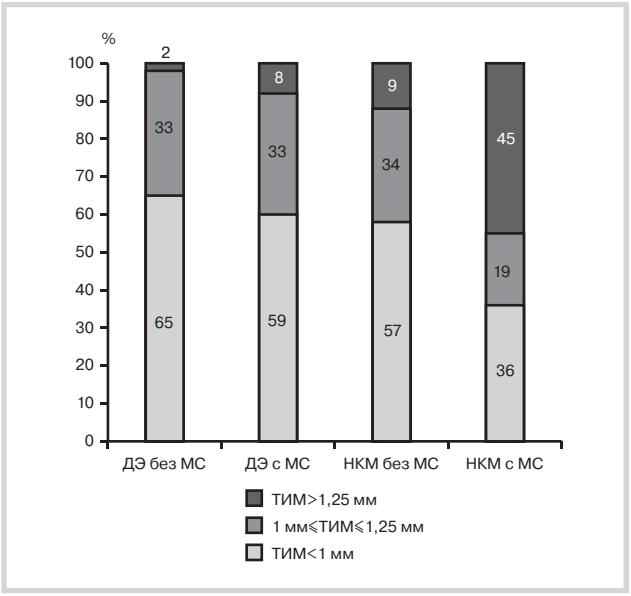


Рис. 1. **ТИМ у пациентов с ЦВЗ и МС.**

Морфологическое исследование биоптатов АСБ каротидного синуса выявило, что при МС у пациентов с ЦВЗ независимо от степени стеноза чаще наблюдаются неоднородные гетерогенные (нестабильные) АСБ, которые больше подвержены разрывам с развитием дистальной эмболии в сосуды мозга. Патоморфологическими особенностями АСБ при МС являются преобладание больших очагов атероматоза и кальциноза, увеличение числа липофагов в них, истончение покрышки, иногда с наличием свежих или организующихся пристеночных тромбов в области изъязвления, а также явлений очагового фиброза с кальцинозом в средней оболочке артерий **(рис. 2)**.

При исследовании взаимосвязи воспалительных маркеров и прогрессирования АС СА обнаружили повышение содержания Лп-ФЛА$_2$ у лиц с ЦВЗ на фоне МС по сравнению с ее содержанием у пациентов без сопутствующего МС: 324 (284; 361) и 302 (255; 358) нг/мл соответственно. Причем у первых чаще встречались неоднородность структуры АСБ с гипоэхогенным компонентом, что коррелировало с повышенным содержанием Лп-ФЛА$_2$ в сыворотке крови ($p<0,05$) **(рис. 3)**. У пациентов с гиперплазией неоинтимы и рестенозом, чаще развивающихся на фоне сопутствующего МС, также выявлено достоверное увеличение уровня Лп-ФЛА$_2$ (367,83±53,8 и 291±49,1

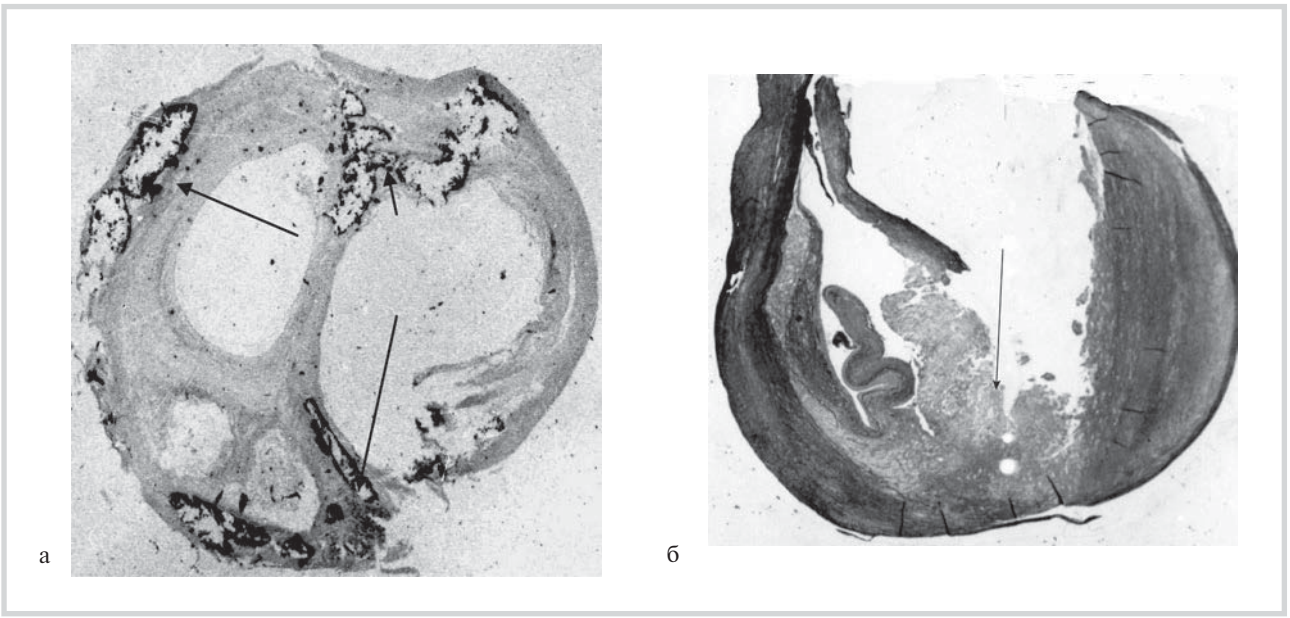


***Рис. 2.* Морфологическая структура АСБ у пациентов с ЦВЗ и МС.**

а — множественные очаги кальциноза в АСБ (указаны стрелками); б — изъязвление покрышки АСБ и обширный очаг атероматоза (стрелка).

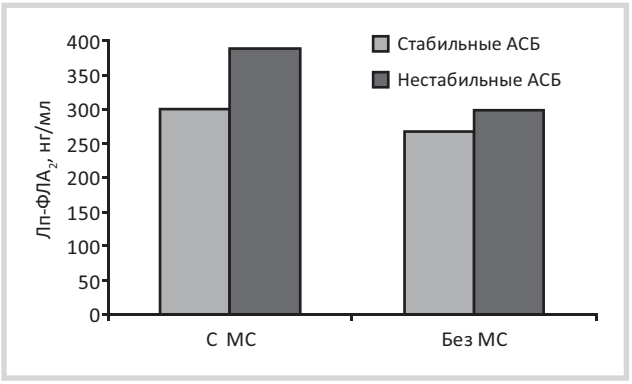


***Рис. 3.* Структура атеросклеротической бляшки и содержание Lp-PLA2 в крови у пациентов с ЦВЗ и МС.**

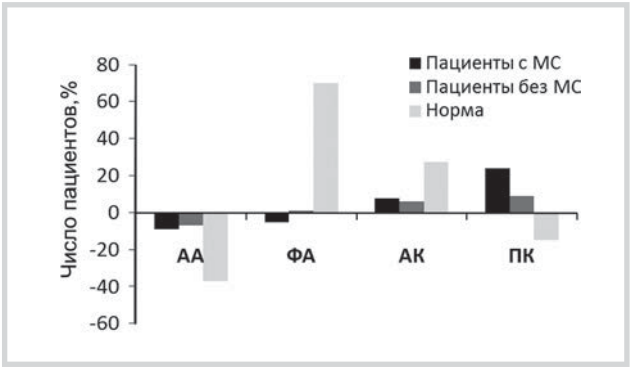


***Рис. 4.* Атромбогенная активность эндотелия у пациентов с ЦВЗ на фоне МС.**

АА — антиагрегационная активность эндотелия; ФА — фибринолитическая активность эндотелия; АК — антикоагулянтная активность эндотелия; ПК — прокоагулянтная активность эндотелия.

нг/мл; p=0,008) и α-фактора некроза опухоли (86,82±16,5 и 48,45±12,2 нг/мл; p=0,02) соответственно у пациентов с прогрессированием сосудистой патологии и без него.

Метаболические нарушения оказывают отрицательное воздействие на микро- и макрореологические свойства крови, которые имеют определяющее значение в возникновении, прогрессировании и прогнозе ЦВЗ. Различные компоненты МС приводят к дискоординации деятельности свертывающих, противосвертывающих, фибринолитических свойств крови. Проведенное исследование установило нарушение всех звеньев процесса свертывания крови — от адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов до коагуляции и фибринолиза у всех пациентов с МС **(см. таблицу)**.

Оценка скрытых возможностей эндотелия с помощью функциональной МП выявила более выраженную дисфункцию атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с МС, причем постепенное истощение антиагрегационных, антикоагулянтных, прокоагулянтных и фибринолитических возможностей сосудистой стенки отмечается при всех ЦВЗ, даже в отсутствие острого эпизода **(рис. 4)**.

Исследование сосудодвигательной функции эндотелия при проведении ультразвуковой МП, основанной на ЗПВД, которая у здоровых приводит к увеличению диаметра плечевой артерии на 10% и более, у больных с МС выявило достоверное снижение функции эндотелия в виде изменения артерии лишь на 6,8% при хронических ЦВЗ и на 4,2% у пациентов с острыми ЦВЗ. При детализации структурного распределения больных по мере нарастания симптомов ЦВЗ отмечалось уменьшение числа пациентов с нормальной адекватной реакцией на ЗПВД, причем наличие МС значимо влияло на это звено функции эндотелия **(рис. 5)**.

Вышеуказанные изменения крови и сосудистой стенки могут явиться основой для развития клинических про-

Основные параметры гемореологии и гемостаза у пациентов с ЦВЗ

Параметр	Пациенты с ОНМК		Пациенты с хроническими ЦВЗ	
	МС	без МС	МС	без МС
АТ-АДФ, %	68 (40; 89)*	50 (38; 67)	44 (28; 57)	46 (30; 52)
АТ-адр., %	64 (43; 76)	56 (45; 79)	50 (42; 57)	53 (44; 62)
Амплитуда АЭ, усл. ед.	13,4 (12,3; 15,5)*	9,7 (8,5; 12,3)	7,8 (6,8; 9,1)	7,1 (6,1; 7,8)
γ-дисс., $с^{-}$	180 (120; 190)*	135 (110; 165)	100 (100; 18)	102 (100; 198)
DImax	0,44 (0,41; 0,49)	0,49 (0,45; 0,55)	0,48 (0,42; 0,53)	0,52 (0,48; 0,54)
ВК, 210 $с^{-1}$, мПа·с (сПз)	4,0 (3,8;4,3)	4,1 (3,6;4,4)	4,5 (4,0;4,8)	3,7 (3,3;4,0)
ВК, 10 $с^{-1}$, мПа·с (сПз)	7,5 (6,7; 8,3)	7,0 (5,9; 8,2)	7,6 (7,0; 8,6)	6,9 (6,6; 7,4)
Гематокрит, %	48 (43;49)	46 (42;47)	45 (42;48)	43 (40;45)
Фибриноген, г/л	4,62 (4,07; 5,00)*	3,54 (3,27; 4,50)	3,83 (3,21; 4,65)	3,32 (2,78; 3,77)
ФА, %	8 (6;15)*	13 (8;15)	14 (7; 22)	14 (8; 17)
АТIII, %	111 (91; 118)	104 (98; 117)	103 (94; 115)	105 (98; 115)
Антиген к фВ, %	158 (129; 181)*	141 (117; 161)	157 (130; 184)	123 (115; 166)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль). * — достоверные различия между подгруппами пациентов с МС и без него.

явлений ЦВЗ. Оценка выраженности неврологической симптоматики по различным шкалам показала, что при наличии сопутствующего МС исходный неврологический дефицит более выражен, чем без него. Проведение унифицированной схемы лечения у пациентов как с МС, так и без него в течение 3 нед «острого» инсульта сопровождалось более значительным регрессом неврологической симптоматики у больных без МС, в то время как у больных с МС этот процесс был длительнее и менее выраженным **(рис. 6)**. Неврологическая симптоматика у больных с хроническими ЦВЗ — ХЦВЗ (как с НПНМК, так и с ДЭ), протекающими на фоне сопутствующего МС, также более выражена, чем у пациентов без МС, и характеризуется относительной «злокачественностью» возникновения и течения **(рис. 7)**.

Церебральный АС приводит к прогрессированию микро- и макроангиопатии. Дальнейшее развитие событий с вовлечением нейроваскулярной единицы на молекулярно-клеточном уровне (в том числе повышение активности цитокинов, дисфункция эндотелия, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера) обусловливает распространение патологического процесса на паренхиму мозга с развитием очагового и диффузного поражения его вещества — как ишемического генеза (в сером и белом веществе на фоне уменьшения сосудистого тонуса, увеличения периваскулярных пространств, увеличения гипоксии), так и геморрагического (кровоизлияния и микроинфаркты при церебральной амилоидной ангиопатии). При рассмотрении нейровизуализационных «портретов» пациентов с хроническими формами ЦВЗ на фоне сопутствующего МС более чем в 2 раза чаще выявлялись 3 основных вида субклинических ишемических поражений мозга: «немые» инфаркты мозга (очаг диаметром 3 мм и более), подкорковые поражения белого вещества с развитием лейкоареоза, расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга. Очаговые изменения вещества головного мозга чаще всего локализовались в таламусе, внутренней капсуле и варолиевом мосту **(рис. 8)**.

Несмотря на прогресс и перспективы, ангиореконструктивные операции нередко сопровождаются развитием очагов ишемии. В периоперационном периоде у «бес-

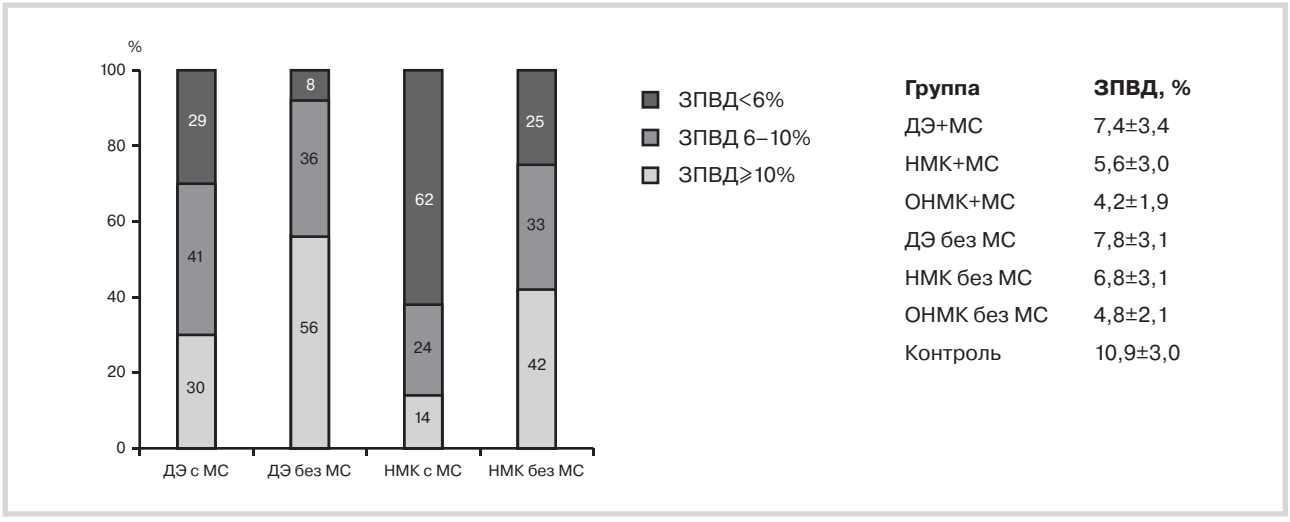


Рис. 5. **ЦВЗ и МС: дисфункция эндотелия по данным ультразвуковой манжеточной пробы.**

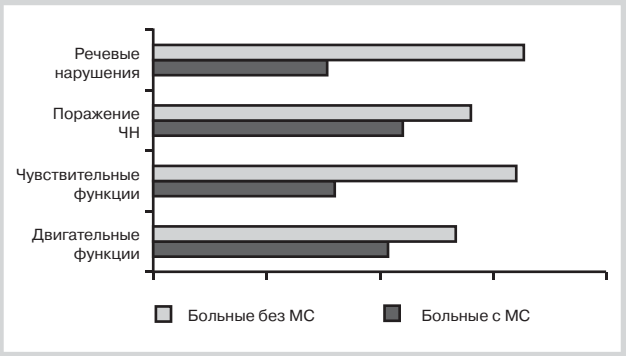


Рис. 6. **Динамика неврологического дефицита при ОНМК в зависимости от наличия МС (в % от числа больных).**
ЧН — черепные нервы.

симптомных» пациентов они выявлялись в 31% после каротидного стентирования (КС) и в 18% после КЭЭ, причем у больных с МС достоверно чаще, чем без него, — при КС соответственно у 50 и 37%, а при КЭЭ — у 38 и 25% **(рис. 9)**.

Вышеуказанные изменения вещества мозга являются патоморфологической основой КН, которые нельзя объяснить лишь пожилым возрастом и другими зависимыми от возраста процессами. Собственное нейропсихологическое и нейрофизиологическое исследование (ВП Р300) выявило разницу в наличии КН в зависимости от наличия или отсутствия МС. Так, умеренные и выраженные КН чаще выявлялись при МС, в то время как у лиц без МС они практически отсутствовали **(рис. 10)**.

Обсуждение

Изучение различных аспектов формирования, манифестации, развития осложнений МС чрезвычайно актуально в связи с возможностью раннего прогнозирования и профилактики ЦВЗ. Значительные успехи реализации профилактических мероприятий, в том числе в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации (2002—2008)», позволили уменьшить число больных с развитием острых ЦВЗ. Наряду с постарением населения это явилось базой роста в общей популяции лиц с различными проявлениями хронических ЦВЗ.

Имеющаяся при МС ассоциация атерогенного действия основных его компонентов — гиперинсулинемии (ГИ), АГ, дислипидемии и ожирения на фоне дизрегуляции системы гемостаза и гемореологии — существенно увеличивает риск возникновения гиперкоагуляции и тромбоза артерий головного мозга, способствуя развитию ЦВЗ. Результаты многих исследований свидетельствуют, что ИР и сопутствующая гиперинсулинемия, запускающая каскад патологических реакций, тесно ассоциированы с дисфункцией эндотелия и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и сосудистым заболеваниям [10].

При рассмотрении клинических проявлений ЦВЗ отмечено, что МС чаще приводит к «озвучиванию» каротидного АС в виде развития острых эпизодов ишемии мозга (ОНМК или транзиторных ишемических атак). При наблюдении за пациентами с выявленными атеросклеротическими стенозами (средний период 27±8,3 мес) обнаружено более выраженное прогрессирование с нарастанием степени стеноза и формированием новых АСБ у лиц с МС в 58% случаев по сравнению с 46% у пациентов без него (p<0,01). При катамнестической оценке результатов ангиореконструктивных операций выявлено, что сочетание каротидного АС и МС способствует более частому рестенозу, в том числе с развитием ОНМК (в 35% случаев по сравнению с 11%; p<0,05) **(рис. 11)**.

Механизм развития АС, являющегося ведущей причиной развития ишемических ЦВЗ, при МС многокомпо-

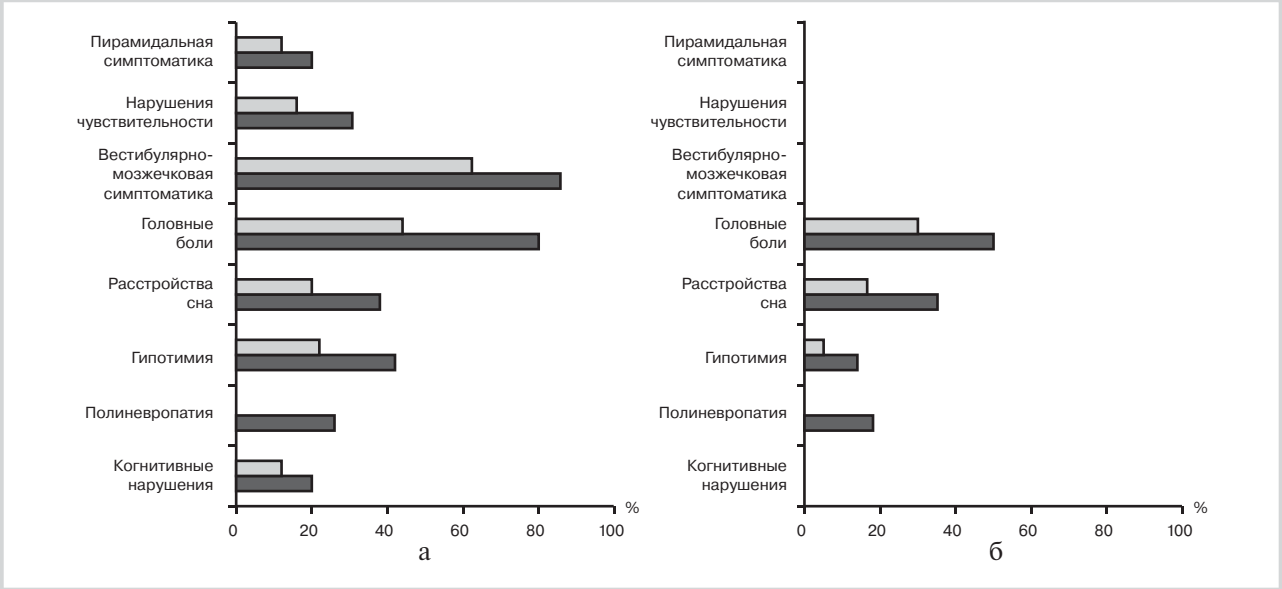


Рис. 7. **Неврологическая симптоматика у пациентов с ХЦВЗ на фоне МС.**
а — ДЭ, б — НПНМК.

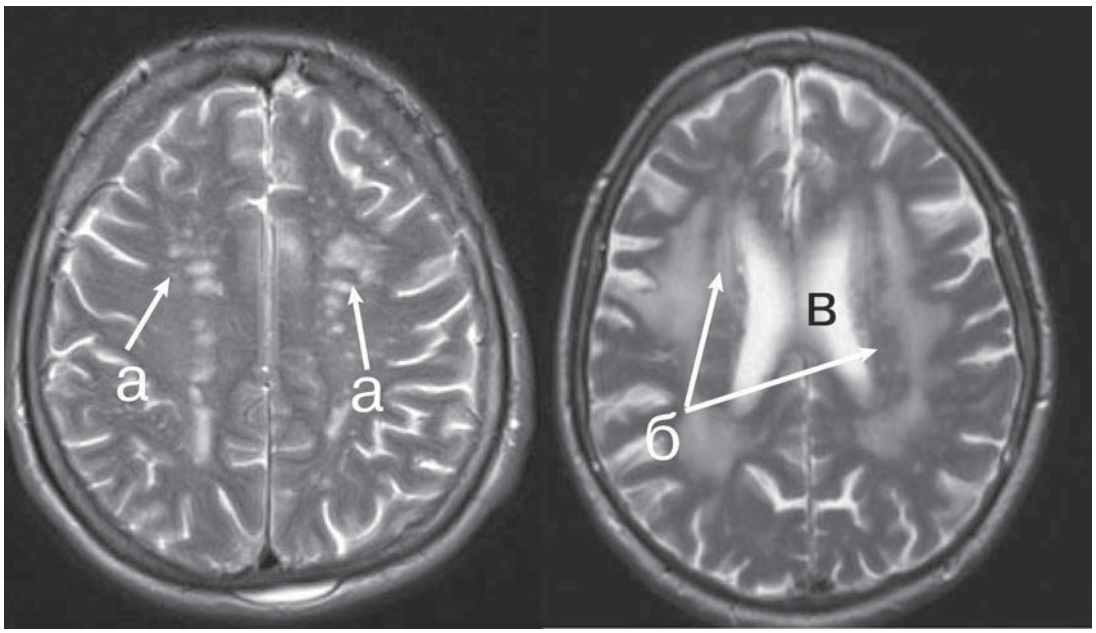


Рис. 8. **Множественные сосудистые очаги (а), лейкоареоз (б) и расширение желудочковой системы (в) у пациента с СД-2 (по данным МРТ головного мозга).**

нентен. Висцеральное ожирение связано с развитием ГИ и, как следствие, ИР, нарушением углеводного и липидного обмена. Совокупность этих процессов способствует прогрессированию АС, в том числе СА. Наличие МС даже у молодых лиц (средний возраст 32 года) приводит к увеличению ТИМ СА — раннего и достоверного маркера АС [11]. У пациентов с МС (СД-2) чаще развивается критический стеноз и отмечается активное течение АС ВСА, АСБ отличаются тонкой покрышкой, некротическим ядром, кровоизлиянием в бляшку, кальцификацией и тонким слоем соединительной ткани [12].

Особую роль при развитии АС у пациентов с МС отводят дисфункции эндотелия. Воспаление приводит к повреждению эндотелия сосудов, его дисфункции как эндокринного органа, ускоренному развитию ангиопатий и АС, активации гемостатических реакций и угнетению противосвертывающей и фибринолитической систем крови [12]. Среди биомаркеров воспалительной реакции сосудистой стенки наибольшей специфичностью обладает Лп-ФЛА$_2$, который синтезируется макрофагами в АСБ (особенно интенсивно в СА), а затем через повреждения в ее покрышке проникает в общий кровоток, где связывает-

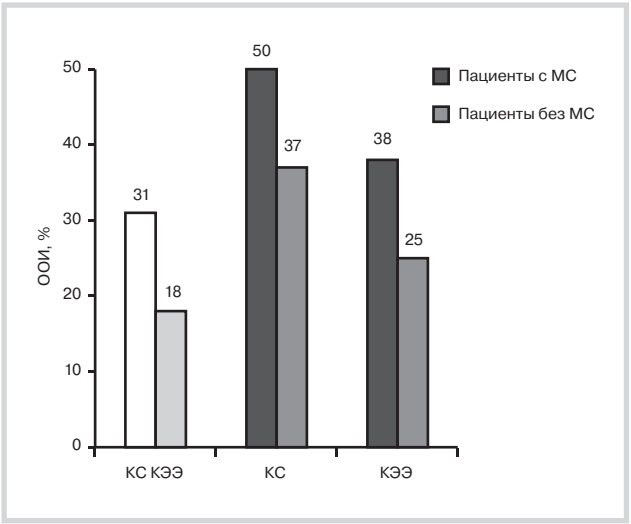


Рис. 9. **Острые очаги ишемии (ООИ) после ангиореконструктивных операций в зависимости от наличия МС.**

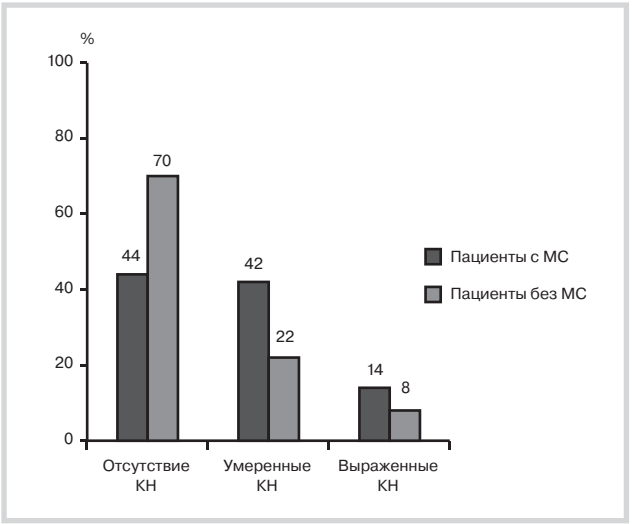


Рис. 10. **КН у пациентов с ХЦВЗ на фоне МС.**

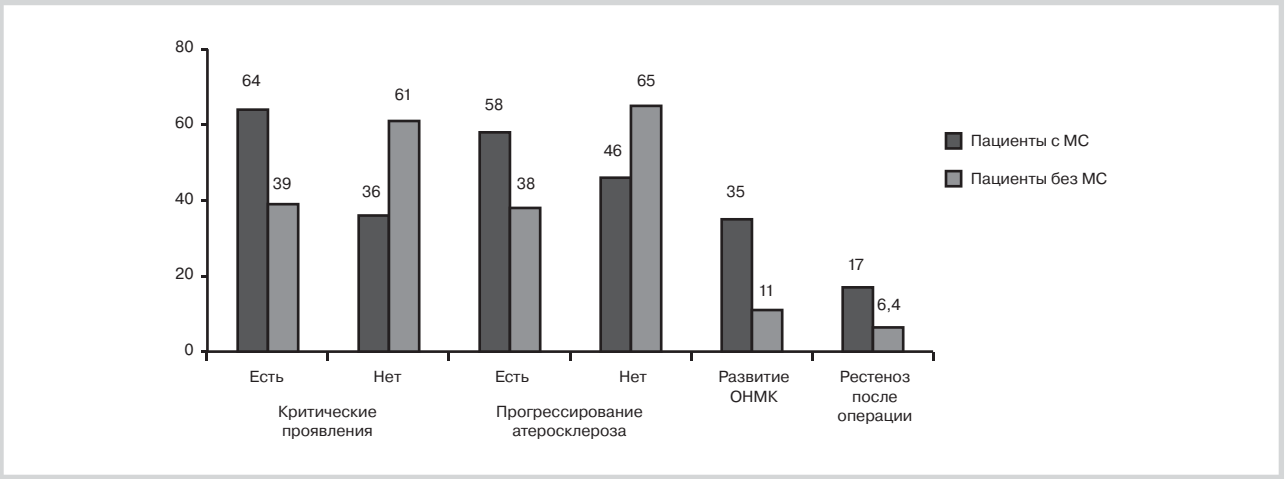


Рис. 11. **МС и каротидный АС.**

ся с циркулирующими в плазме атерогенными частицами липопротеидов низкой плотности [13]. Выявлена связь повышения массы и активности Лп-ФЛА2 с риском развития кардиоцеребральных осложнений [14]. Каскад провоспалительных реакций, развивающийся при непосредственном повреждении сосудистой стенки во время ангиореконструктивных операций, играет важную роль в развитии гиперплазии неоинтимы и рестеноза. В свою очередь МС является отягчающим фактором, увеличивающим выраженность воспалительных реакций сосудистой стенки, что приводит к развитию гиперплазии неоинтимы и развитию рестенозов.

Неблагоприятное воздействие факторов риска развития АС при МС во многом реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. Дисфункция эндотелия как эндокринного органа на фоне сопутствующей ИР и ГИ приводит к ускоренному развитию ангиопатий и АС, активации гемостатических реакций и угнетению противосвертывающей и фибринолитической систем крови. Оценка скрытых возможностей эндотелия (ультразвуковая и биохимические, МП) выявила более выраженную дисфункцию атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с МС, чем у лиц без него, причем начиная уже со стадии начальных проявлений ХЦВЗ [15, 16]. Учитывая, что устойчивость к тромбообразованию в значительной степени зависит от атромбогенности эндотелия сосудов, можно полагать, что частичное или полное истощение его у этих больных может являться одним из механизмов, предрасполагающих к возникновению тромбоза и реализации ОНМК [16].

У больных с МС выявляется тенденция к повышенной частоте развития АС СА и, как следствие, большей летальности вследствие ОНМК [17, 18]. Отличительной особенностью клинической симптоматики ЦВЗ на фоне МС является повышение риска КН и депрессии, которые возрастают по мере прогрессирования ЦВЗ. Показано, что молодые люди с нарушениями углеводного обмена хуже выполняют тесты на логическую и ассоциативную память независимо от уровня глюкозы в крови в момент тестирования. У 20% пациентов с МС имеются более низкие показатели по данным нейропсихологического тестирования MMSE, а сопутствующая МС депрессия является серьезной и частой проблема КН [19]. Агрессивное воздействие МС на сосудистую сеть приводит к увеличению поражения вещества мозга. Согласно результатам морфологических исследований в основе поражения головного мозга у больных с МС и СД-2 лежат макро- и микроангиопатии с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и мелкого калибра и нарушением микроциркуляции. Частота выявления очаговых поражений мозга, как по данным литературы, так и по нашим собственным данным, возрастает по мере увеличения числа компонентов МС [20].

В связи с этим на передний план выходит концепция индивидуализированной профилактики — основа предиктивной, превентивной и персонифицированной медицины на основе инновационных методов:

— диагностики, в том числе доклинической — изменений молекул и полиморфизма генов, наличия коморбидных состояний;

— лечения с использованием клеточных, генно-инженерных, тканевых, иммунобиологических технологий, с помощью адресной доставки лекарств;

— реабилитации с расширением арсенала различными робототехническими устройствами, киберсистемами и нейрокомпьютерными интерфейсами.

Заключение

Проблема полиэтиологичного МС является мультидисциплинарной. Понимание патоморфологических, патохимических и патофизиологических процессов, лежащих в его основе, может послужить ключом к разработке новых подходов лечения развивающихся на его фоне ЦВЗ. Расширяющиеся возможности нейронаук с более глубинным проникновением и расшифровкой возможных путей прогрессирования ЦВЗ с детальной оценкой индивидуальных механизмов функционирования систем гемостаза, структурно-морфологических изменений, нейропсихологических особенностей, нейро- и патофизиологических сдвигов могут явиться основой для разработки доктрины лечения ЦВЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Roger V.L., Alan S.G., Lloyd-Jones D.M. et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2012; 125: 188—197.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М 2009.
3. *Lloyd-Jones D.M., Adams R., Brown T. et al.* Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010; 121: 46—215.
4. *Wild S., Roglic G., Green A. et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047—1053.
5. *Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В.* Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет 2011; 1: 15—18.
6. *Kernan W.N.* Insulin resistance, metabolic syndrome and stroke. Int. J Stroke 2008; 3 (1): 34.
7. *Rodriguez-Colon Sol M., Jingping M., Yinkang Duan et al.* Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke. Stroke 2009; 40: 200—205.
8. *Millionis H.J., Rizos E., Goudevenos J. et al.* Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. Stroke 2005; 36: 1372—1376.
9. *Gade W., Schmit J., Collins M., Gade J.* Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. Clin Lab Sci 2010; 23: 51—61.
10. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Consilium Medicum 2010; 2: 5—11.
11. *Ощепкова Е.В.* Пятилетние итоги реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002—2006 гг.). Тер арх 2007; 9: 25—30.
12. *Antonini-Canterin F., La Carrubba S., Gullace G. et al.* Association Between Carotid Atherosclerosis and Metabolic Syndrome: Results From the ISMIR Study. Angiology 2010; 61 (5): 443—448.
13. *Hermus L., Lefrandt J.D., Tio R.A. et al.* Carotid plaque formation and serum biomarkers. Atherosclerosis 2010; 213 (1): 21—29.
14. *Cucchiara B.L., Messe S.R., Sansing L. et al.* Lipoprotein-associated A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. Stroke 2009; 40: 2332—2336.
15. *Танашян М.М., Ионова В.Г., Орлов С.В. и др.* Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза. Тер арх 2010; 10: 19—24.
16. *Орлов С.В., Домашенко М.А., Танашян М.М., Ионова В.Г.* Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анналы клин экспер неврол 2007; 3: 5—11.
17. *Arboix A., Rivas A., García-Eroles L. et al.* Cerebral infarction in diabetes: Clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. BMC Neurol 2005; 5: 1—9.
18. *Горбачева Ф.Е., Телышева Ю.В.* Церебральный инсульт у больных сахарным диабетом 2-го типа. Неврол журн 2008; 1: 19—23.
19. *Raffaitin C., Féart C., Le Goff M. et al.* Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. Neurology 2011; 76 (6): 518—525.
20. *Xu W., Caracciolo B., Hui-Xin Wang et al.* Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes. Diabetes 2010; 59: 2928—2935.

Поступила 25.06.2013