

Работа выполнена в Государственном учреждении Научно-исследовательском институте неврологии Российской академии медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук Танащян М.М.

Доктор медицинских наук, профессор Ионова В.Г.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Савин А.А.

Доктор медицинских наук, профессор Бархатова В.П.

Ведущая организация: Московский Областной Научно-исследовательский Клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Защита диссертации состоится « 26 » декабря 2006 года в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.006.01 при Государственном учреждении Научно-исследовательском институте неврологии Российской академии медицинских наук по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ неврологии РАМН.

Автореферат разослан « 23 » ноября 2006 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин С.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Высокий процент смертности и инвалидизации обуславливает чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов ишемических инсультов (ИИ) (Верещагин Н.В. с соавт., 2002; Гусев Е.И. с соавт. 2003; Суслина З.А. с соавт., 2005). Ведущую, и в ряде случаев решающую, роль в развитии ИИ играют изменения гемореологии и гемостаза. Как правило, активация патологических процессов в этой системе происходит на фоне функциональных и/или морфологических изменений сосудистой стенки.

Известно, что атеросклероз сосудов головного мозга лежит в основе большóй части ишемических инсультов, а сахарный диабет является независимым фактором риска их развития. Рядом авторов неоднократно высказывалось мнение об общности патогенетических механизмов атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа (Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С., 1988; Благосклонная Я.В. и соавт., 1996 и др.).

В 1988 году американский ученый G.Reaven предложил определение «метаболический синдром» (МС), в состав которого он включил тканевую инсулинорезистентность с компенсаторной базальной гиперинсулинемией, гиперлипидемию (гипертриглицеридемию и гипоальфахолестеринемию), артериальную гипертонию, гиперурикемию. Позднее в характеристики МС были включены абдоминальный тип ожирения, повышенный уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена и микроальбуминурия. Продолжается увеличение распространенности МС в индустриальных странах, а в настоящее время среди населения старше 30 лет он встречается у 10–20% (Бутрова С.А., 2005).

Инсулинорезистентность жировых клеток приводит к повышенному липолизу и, следовательно, к гиперпродукции триглицеридов, ЛПОНП, к стимуляции глюконеогенеза, а возникающая вследствие хронического переедания и малоподвижного стиля жизни гиперинсулинемия приводит к

пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, что способствует возникновению или прогрессированию атеросклероза.

Доказано влияние гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии на систему гемостаза (Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2004). Метаболические нарушения оказывают отрицательное воздействие на микро- и макрореологические свойства крови. Известно, что эритроциты играют важную роль в генезе атеротромбоза, обладая самостоятельной свертывающей и фибринолитической активностью и оказывают воздействие на функциональную активность тромбоцитов (Леонова М.В. с соавт., 1990; Суслина З.А. с соавт. 2005). У больных с МС наблюдаются существенные изменения в мембранах эритроцитов, приводящие к активации трансмембранного АТФ-зависимого транспорта ионов и ухудшению энергетического обмена. Это способствует повышению гемолиза эритроцитов и усилению агрегации тромбоцитов (вследствие выброса эритроцитарной АДФ), гиперкоагуляции и тромбообразованию у больных с МС. Снижение пластичности (деформируемости) эритроцитов на фоне МС и их повышенная способность к агрегации затрудняют кровоток в зоне микроциркуляции, увеличивают давление на стенки сосудов и способствуют их дальнейшему поражению.

Важнейшим звеном развития гемореологических и гемостатических нарушений являются нарушения атромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки, в том числе при ИИ (Соколов Е.И., 1996; Павлов Н.А., 1997; Панченко Е.П., Добровольский А.Б., 1999; Танащян М.М. с соавт. 2002; Суслина З.А. с соавт., 2005).

Огромное влияние, оказываемое метаболическими нарушениями на систему гемореологии и гемостаза, на функцию эндотелия, ведет к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, к возникновению ИИ. Однако, существующая на сегодняшний день информация о состоянии тех или иных параметров гемореологии и гемостаза при ИИ в сочетании с МС недостаточна и противоречива, а

взаимосвязь их с состоянием атромбогенной активности сосудистой стенки практически не отражена.

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** являлось изучение состояния гемореологии и системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома.

Для выполнения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать клинические особенности течения ишемического инсульта у больных с метаболическим синдромом.
2. Провести анализ динамики изменений реологических и коагулологических характеристик крови при ишемическом инсульте в группах больных с метаболическим синдромом и без него.
3. Изучить состояние функции эндотелия у больных ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома и без него.
4. Определить возможные взаимосвязи между изменениями гемореологии-гемостаза, нарушением функции эндотелия и выраженностью различных компонентов метаболического синдрома.

Научная новизна. Впервые при проведении сравнительного анализа клинических проявлений у больных с ишемическими инсультами на фоне МС и без него установлены и описаны особенности общеклинической и неврологической симптоматики, течение болезни, а также ее прогноз.

Определены основные гемореологические и коагулологические характеристики крови и состояние функции эндотелия при ишемическом инсульте в сочетании с МС.

Показано, что наличие МС резко ухудшает атромбогенную активность сосудистой стенки, даже при отсутствии острого ишемического цереброваскулярного эпизода, и, следовательно, играет важную роль в патогенезе ИИ, предрасполагая к его развитию.

Выявленные корреляционные связи между отдельными параметрами, характеризующими микрореологические свойства крови, и определенными

маркерами функции эндотелия позволяют спрогнозировать течение болезни и предложить стратегию адекватной патогенетической терапии больных с ишемическими инсультами на фоне МС.

Практическая значимость. Полученные данные могут быть использованы при определении патогенетических подходов к лечению больных с ишемическими инсультами, развившимися на фоне метаболического синдрома. Результаты исследования могут лечь в основу рекомендаций по лечению больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне МС путем адресной коррекции метаболических и гемореологических нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метаболический синдром оказывает влияние на клиническую картину ишемического инсульта, ухудшая его течение и прогноз.
2. Показатели гемореологии и гемостаза на фоне метаболического синдрома претерпевают изменения, приводящие к формированию протромботического состояния.
3. Атромбогенная активность сосудистой стенки у больных с ИИ на фоне МС значительно нарушена. Наличие МС приводит к истощению антитромботических резервов эндотелия.
4. Параметры гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки у больных с ИИ на фоне МС взаимосвязаны, что подтверждается корреляционными связями между ними.

Апробация работы.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников сосудистых, научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лабораторий биохимии, гемореологии и гемостаза, эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, клинической

нейрофизиологии, экспериментальной патологии нервной системы, а также патоморфологии ГУ НИИ неврологии РАМН.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научной конференции ГУ НИИ неврологии РАМН, а также на научной конференции молодых ученых Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва, 12-13 октября 2005); XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 3-7 апреля, 2006); 15-й Европейской Конференции по инсульту (15th European Stroke Conference Брюссель, Бельгия, 16-19 мая 2006); IX Всероссийском съезде неврологов (Ярославль, 29 мая-2 июня 2006); 24-й Конференции Европейского Общества по микроциркуляции (24th Conference of the European Society for Microcirculation, Амстердам, Нидерланды, 30 августа-2 сентября 2006); 10-м Конгрессе Европейской Федерации Неврологических Обществ (10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Глазго, Великобритания, 2-5 сентября 2006); 2-й Европейской Школе по Биореологии и Симпозиуме по Микромеханофизиологии клеток, тканей и систем (2nd EuroSummer School on Biorheology and Symposium on MicroMechanobiology of Cells, Tissues and Systems, Варна, Болгария, 17-20 сентября 2006); Объединенном Международном Конгрессе по Инсульту (Joint World Congress on Stroke, Кейптаун, ЮАР, 26-29 октября 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 113 страницах; состоит из введения, 4-х глав и выводов. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 15 таблицами. Указатель литературы включает 41 работу отечественных и 89 работ зарубежных авторов.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе настоящей работы лежит исследование реологических свойств, а также показателей свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови у больных с ишемическими нарушениями

мозгового кровообращения на фоне метаболического синдрома. Изучение клинической картины заболевания проводилось на основании данных анамнеза, соматического состояния и неврологического статуса. Для уточнения топика и характера сосудистого поражения в работе использовались такие высокоинформативные методы исследования как рентгеновская компьютерная и/или МР-томография головного мозга, ультразвуковая доплерография, дуплексное исследование сосудов мозга и церебральная ангиография.

Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 84 больных со средним возрастом 64[46;82] года, из которых было 36 женщин со средним возрастом 67[54;82] лет и 48 мужчин со средним возрастом 63[46; 78] лет.

40 из обследованных больных (48%) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу и были обследованы в острейшем периоде заболевания в первые 48 часов от его начала, спустя 5-7 суток после развития клинической картины и на 21-е сутки заболевания, после проведенного курса лечения.

Обследованы также 44 больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, из которых 12 человек (14%) перенесли ОНМК, 4 пациента (5%) страдали транзиторными ишемическими атаками и 28 больных (33%) были с дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст (рис. 1).

У большинства пациентов выявлялась сопутствующая соматическая, в том числе сердечно-сосудистая патология, представленная ишемической болезнью сердца: мерцательной аритмией, постинфарктным кардиосклерозом, стенокардией напряжения. Основным фоновым сосудистым заболеванием практически у всех больных (81 человек - 96%) была артериальная гипертония и ее сочетание с атеросклерозом.

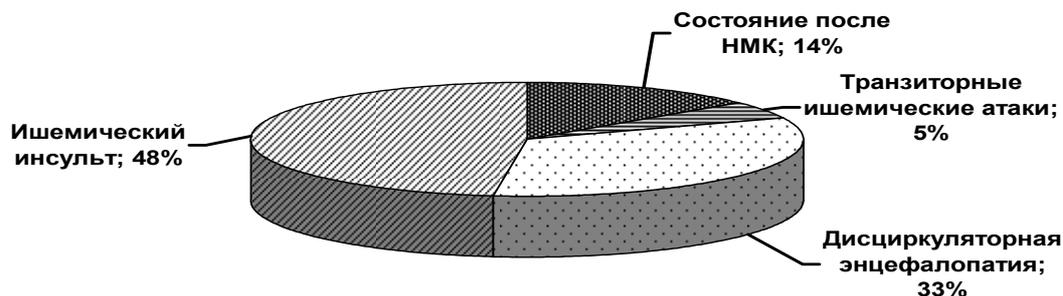


Рис. 1. Распределение обследованных больных по типу ЦВЗ (n=84)

Верификация МС проводилась согласно критериям ВОЗ (2003 г.):

1. Инсулинрезистентность, о наличии которой свидетельствуют:

- Сахарный диабет 2 типа.
- Повышенный уровень глюкозы натощак ($> 6,0$ ммоль/л).
- Нарушенная толерантность к глюкозе.

2. Сочетание любых 2 факторов из нижеперечисленных:

- Прием гипотензивных препаратов и/или АД $> 140/90$ мм рт. ст.
- Триглицериды плазмы $> 1,7$ ммоль/л.
- Холестерин ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин.
- Индекс массы тела > 30 кг/м² и/или отношение окружность живота/окружность бедер $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин.

В соответствии с вышеозначенными критериями у 42 больных был диагностирован МС, при этом 20 из них перенесли ОНМК.

Обследованные пациенты были разбиты на 4 группы. В первую вошли больные с ИИ, развившимся на фоне МС, во вторую – больные с ИИ без МС, в третью – больные с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия, ТИА, состояние после перенесенного ишемического инсульта) с МС и в четвертую – больные хроническими цереброваскулярными заболеваниями без МС.

Для проведения статистических сопоставлений были привлечены данные исследования аналогичных показателей крови в группе 64 здоровых мужчин со средним возрастом 51 [48; 54] год.

Оценка клинического состояния больных

С целью диагностирования МС всем больным производилось измерение антропометрических параметров – роста, веса, окружности живота и бедер. Индекс массы тела рассчитывался по формуле $ИМТ = \text{вес, кг} / (\text{рост, м})^2$.

Общесоматический статус оценивался ежедневно терапевтом, контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений производился 4 раза в сутки.

При поступлении, на 5-7-е, 21-е сутки у больных с ИИ подробно анализировался неврологический статус, а также для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести состояния больного при поступлении и в динамике течения заболевания определялась бальная оценка при помощи международных шкал: European Stroke Scale (ESS), Scandinavian Scale (SS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

Исследование биохимических, реологических и коагулологических свойств крови

Исходя из основной цели работы, всем пациентам было проведено детальное изучение ряда биохимических, реологических, свертывающих и противосвертывающих характеристик крови.

Биохимическое исследование крови производилось на автоматическом анализаторе *Konelab 30* (Финляндия) и включало в себя определение следующих показателей: глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз (АЛТ и АСТ), развернутой липидограммы – общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также расчет коэффициента атерогенности по формуле Климова А.Н.:

$КА = (ХС\text{ общ.} - ХС\text{ ЛПВП}) / ХС\text{ ЛПВП}$

Определение вязкости крови (ВК) проводилось с помощью ротационного вискозиметра *АКР-2* на различных скоростях сдвига (210, 200, 100, 20 и 10 с⁻¹).

Гематокрит (Ht) исследовался по общепринятой методике на гематокритной центрифуге.

Агрегация тромбоцитов определялась при помощи лазерного агрегометра *Biola Ltd.* (Россия) 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 лазерным оптическим ротационным клеточным анализатором *LORRCA, Mechatronics* (Нидерланды). Для анализа агрегационных свойств эритроцитов использовались такие показатели как амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов), индекс агрегации, отражающий скорость образования эритроцитарных агрегатов, скорость полной дезагрегации (прочность агрегатов), время образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов по типу «монетных столбиков» (Tf), время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов (Ts). Анализ деформируемости эритроцитов проводился по двум показателям – предельному индексу деформируемости и времени возвращения эритроцита к исходной форме (Tr).

Используя автоматический коагулометр *ACL 9000, Instrumentation Laboratory* (США), определялись следующие параметры:

1. Клоттинговым методом определялись фибриноген по Клаусу, протромбиновое время, протромбин по Квику, МНО, тромбиновое время, АЧТВ.
2. Методом с хроматогенными субстратами определялась концентрация антитромбина III.
3. Фактор фон Виллебранда определялся иммуноферментным методом.

4. Фибринолитическую активность (ФА) определяли по разнице в концентрации ФГ в пробах до и после инкубации, в течение которой идет деградация фибрина имеющимся в плазме ферментным плазмином по Bidwell E. Рассчитывался также индекс фибринолиза (ИФ).

Определение содержания тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП I) проводилось иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе *Victor, Perkin-Elmer* (США) при помощи реактивов “ASSERACHROM t-PA” (STAGO - Diagnostica - Boehringer Mannheim).

Исследование эндотелиальной функции сосудов проводилось с помощью иммуноферментного анализа на основе оценки уровней концентрации антитромбина III, тканевого активатора плазминогена и ингибитора тканевого активатора плазминогена I и фактора фон Виллебранда (vWF) с использованием «манжеточной» пробы (МП).

Манжеточная проба основана на создании кратковременной (3-5 минут) локальной ишемии руки путем компрессии плеча испытуемого манжетой сфигмоманометра и созданием в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт.ст. Это приводит к стимуляции образования и выделения эндогенного простациклина, антитромбина III, тканевого активатора плазминогена и подобных им веществ из сосудистого эндотелия.

У здоровых людей в ответ на пробу при сохранной атромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки происходит снижение АТ-АДФ (в среднем на 37%), повышение АТ III (в среднем на 27%) и ФА крови (в среднем на 70%) (Суслина З.А. с соавт., 2005). МП проводилась всем больным при поступлении, а больным с ОНМК также на 5-7-е и на 21-е сутки заболевания.

Характеристика статистических методов исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). При этом применялись непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей Me [25%; 75%]. Статистическая достоверность принималась при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе клинических проявлений обследованных пациентов с ИИ более грубые нарушения были обнаружены у больных с сопутствующим МС. Оценка выраженности неврологической симптоматики по унифицированным международным шкалам установила, что при наличии сопутствующего МС неврологический дефицит более выражен, чем без него (табл. 1).

Таблица 1

Балльная оценка неврологической симптоматики обследованных больных

Срок обследования	NIHSS		ESS		SS	
	Больные с МС (n=20)	Больные без МС (n=20)	Больные с МС (n=20)	Больные без МС (n=20)	Больные с МС (n=20)	Больные без МС (n=20)
При поступлении	4 [3;9]	4 [2;7,75]	78* [59;84]	82 [66;94]	45* [30;53]	48,5 [41;56]
5-7-е сутки	4 [2,75;8,5]	3,5 [1;6]	80 [63;86]	83 [68;96]	47,5** [33;53]	52,5 [41;58]
21-е сутки	2* [1;4,5]	1 [0;3,75]	93 [76;96]	96 [79;100]	54** [44;59]	58,5 [51;60]

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении показателей больных с МС и без него.

Проведение унифицированной схемы лечения у пациентов обеих подгрупп в течение 3 недель сопровождалось более значительным уменьшением неврологической симптоматики у больных без МС (рис. 2). Так, уменьшение двигательных расстройств наблюдалось у 32 пациентов, из

которых у 14 был сопутствующий МС (44%), причем у 5 человек, у которых отмечалось полное восстановление моторных функций, МС не было. Парез нижней мимической мускулатуры значительно уменьшился у 22 больных, из которых лишь у 10 отмечен МС. Речевые нарушения, в том числе дизартрия, значительно уменьшились у 13 пациентов (4 пациента с МС и 9 без него). Чувствительные нарушения значительно регрессировали у 15 больных с ИИ из 29, частичное уменьшение их было отмечено у 9 больных, причем среди пациентов со значительным улучшением чувствительной симптоматики МС преобладали пациенты без МС (соответственно в 67% и 56%). Положительная динамика вестибуло-мозжечковых расстройств отмечалась у 4 больных (2 пациента имели МС, 2 – нет). Другие неврологические расстройства не претерпели существенных изменений.

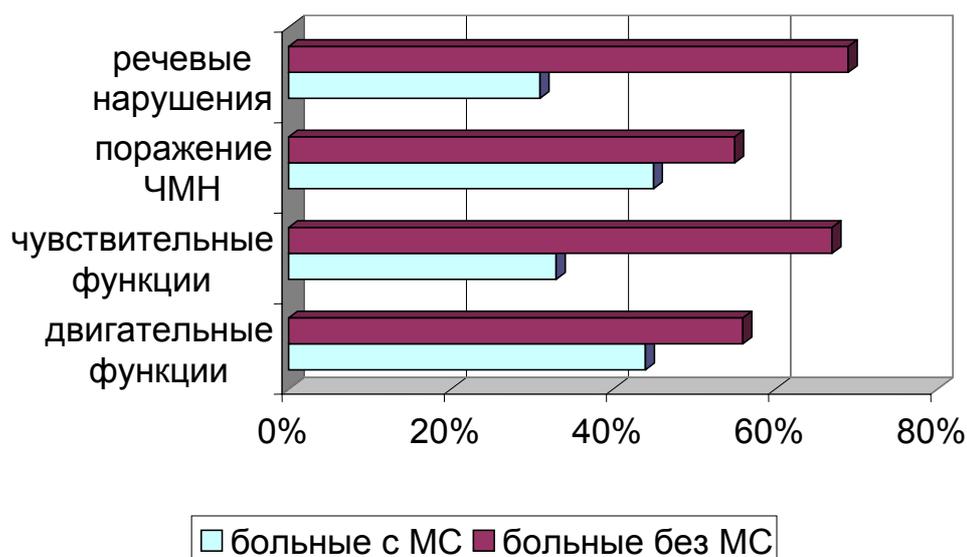


Рис. 2. Регресс неврологического дефицита в зависимости от наличия МС (в % от количества больных)

При сравнительном анализе биохимических параметров крови интересным оказался факт, что концентрация билирубина была одинакова у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями без сопутствующего МС и у всех больных с ИИ, как с МС, так и без него, и

составила, соответственно 19,6[9,8;32,1] мкмоль/л, 19,2[5,9;30,7] мкмоль/л и 20,4[6,8;35,5] мкмоль/л.

Гемореологические характеристики обследованных больных

Накопленный к настоящему времени опыт исследования гемореологии и гемостаза свидетельствует о том, что ряд нарушений в этой системе зависит от различных компонентов МС. Так, избыточный вес и инсулинорезистентность в равной степени оказывают влияние на вязкость плазмы и ригидность эритроцитов. Вязкость цельной крови выше у людей, страдающих ожирением, в то время как на гематокрит эти компоненты МС не влияют (J.F.Вгип и соавт., 2004 г.). Отмечено статистически достоверное повышение функциональной активности тромбоцитов у больных с метаболическим синдромом при ИБС и у пациентов с артериальной гипертонией (Соколов Е.И., 1996).

Проведенное нами исследование макрореологических характеристик крови не обнаружило существенных достоверных различий между группами обследованных больных по уровню гематокрита, причем не было найдено различий в показателях гематокрита у больных с МС и без него (соответственно 43% и 43% у пациентов с и без МС). Также не выявлено существенных различий и в показателях вязкости крови (соответственно ВК при 210с^{-1} была равна 4,0[3,8;4,3] и 3,9[3,7;4,0] у пациентов с и без МС), однако отмечалась тенденция к более низким значениям ВК у обследованных больных без ИИ, не страдающих МС.

Мы обнаружили, что агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина при приблизительно одинаковом исходном уровне к 5-7 суткам достоверно ($p<0,05$) снизилась в группе больных без МС, тогда как при наличии МС этот показатель даже увеличился (рис. 3). Таким образом, у больных с ишемическим инсультом и сопутствующим МС даже на фоне лечения выявляются нарушения функции тромбоцитов, что может свидетельствовать о большей резистентности тромбоцитов при МС, в том числе к проводимой терапии. Сопоставление собственных результатов с литературными

данными позволяет прийти к выводу, что изменения функции тромбоцитов у больных с МС при сосудистых заболеваниях мозга и ИБС имеют однонаправленный характер.

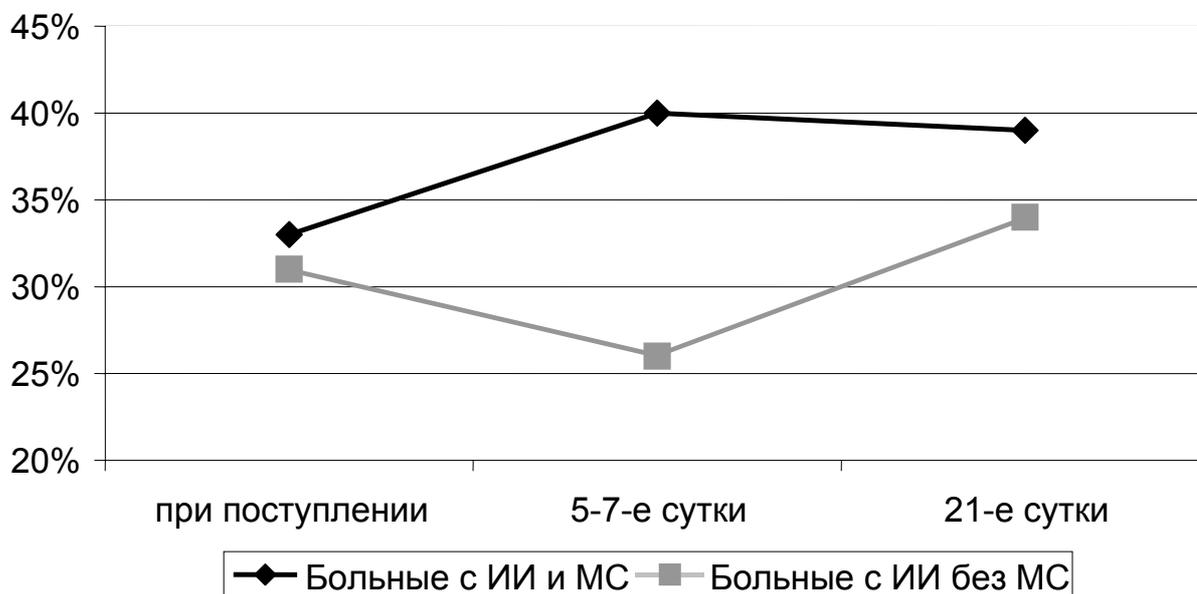


Рис. 3. Агрегация тромбоцитов у обследованных больных в динамике

Исследование микрореологических характеристик (агрегация и деформируемость эритроцитов) позволило установить ряд нарушений у больных с ИИ на фоне МС. При сравнении показателей агрегации эритроцитов обследуемых больных (табл. 2) можно отметить следующую тенденцию: у всех больных с ИИ и у всех больных с МС показатели агрегации эритроцитов повышены по сравнению с больными без ИИ и без МС. У больных без ИИ и без МС значительно меньше амплитуда агрегации, т.е. меньше размер эритроцитарных агрегатов, ниже скорость агрегации, определяемая индексом агрегации, значительно короче время полной дезагрегации. Кроме того, у пациентов, не имевших в анамнезе ИИ и не страдающих МС, значительно лучшие значения деформируемости эритроцитов.

Проведение сравнительного анализа агрегационных характеристик эритроцитов в группе больных с ИИ у лиц с МС по сравнению с группой без него определялся больший размер агрегатов – в среднем, 13,38 у.е и 9,70 у.е

соответственно, а также более длительное время полной дезагрегации, характеризующее большую прочность агрегатов – в среднем, 180 обр. сек. и 135 обр. сек., соответственно. На большую прочность агрегатов у больных с МС указывали и показатели времени формирования одноцепочечных и трехмерных агрегатов. Деформируемость эритроцитов, определяемая предельным индексом деформируемости, на фоне МС была снижена – соответственно, 0,522 и 0,529 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели агрегации эритроцитов у обследованных больных

	Больные с ИИ (n=40)		Больные без ИИ (n=44)	
	Больные с МС (n=20)	Больные без МС (n=20)	Больные с МС (n=22)	Больные без МС (n=22)
Амплитуда агрегации, у.е.	13,38 ^{**3} [12,33;15,53]	9,695 ^{*2} [8,525;12,36]	9,92 [7,71;11,01]	8,7 [7,53;10,19]
Индекс агрегации, %	67,47 ^{*3} [54,46;76,22]	67 ^{**2} [62,32;70,815]	67,115 [52,74;70,56]	60,82 [56,68;71,69]
Время полной дезагрегации, 1/с	180 ^{**3} [120;190]	135 [110;165]	150 [100;180]	120 [100;150]
Tf, с	1,57 ^{**3} [0,86;2,94]	1,73 ^{**2} [1,47;2,08]	1,79 [1,53;3,2]	2,27 [1,58;2,58]
Ts, с	13,11 ^{**3} [8,2;18,96]	13,79 ^{*2} [11,60;14,83]	15,405 [12,69;22,28]	16,93 [14,88;18,96]
T ½, с	1,79 ^{**3} [0,97;3,34]	1,86 ^{**2} [1,585;2,345]	1,88 [1,62;3,58]	2,44 [1,62;2,89]
Tr, с	87,13 ^{*3} [81,2;114,48]	92,31 ^{*2} [76,21;93,84]	86,2 [71,93;122,33]	105,58 [81,21;128,32]
Предельный индекс деформируемости	0,522 ^{**3} [0,49;0,54]	0,529 ^{*2} [0,51;0,55]	0,53 [0,51;0,55]	0,55 [0,51;0,57]

Здесь и в последующих таблицах, если не указано иное, при сравнительном анализе: ^{*1} p<0,05; ^{**1} p<0,01 у пациентов с ИИ с МС и без него; ^{*2} p<0,05; ^{**2} p<0,01 у пациентов без МС с ИИ и без него; ^{*3} p<0,05; ^{**3} p<0,01 у пациентов с ИИ и МС и без ИИ и без МС; ^{*4} p<0,05; ^{**4} p<0,01 у пациентов с МС без ИИ и с ИИ и без МС.

Выявленные нарушения микрореологических свойств крови в динамике развития ИИ имели однонаправленные изменения, однако при наличии сопутствующего МС выявлялись большая скорость, размеры и

прочность эритроцитарных агрегатов. Подобные стойкие изменения гемореологии могут быть значимым патогенетическим механизмом нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции.

Некоторые авторы указывают на подобные изменения у больных ИБС на фоне МС. М.Ю.Альтшулер (2002 г.) описывает отрицательную корреляционную связь между антиагрегационной активностью стенки сосудов и агрегацией эритроцитов: чем ниже способность эндотелия стенки сосудов вырабатывать простациклин, тем выше агрегационная способность эритроцитов.

Изменения функциональной активности эритроцитов во многом определяются изменениями в составе их мембран. Липидный состав клеточных мембран, как показано в работах многих исследователей (Редчиц Е.Г., 1984, Леонова М.В. с соавт., 1990, Закилов А.Н., 1996), зависит от активности происходящих в них процессов свободнорадикального окисления липидов. В настоящее время в литературе имеются сведения о том, что агрегация эритроцитов, нарушение липидного спектра плазмы крови, дислипидемия и гиперфибриногенемия взаимосвязаны (Фирсов Н.Н., Синицин А.А., Лаврентьев В.В., 1975, Schmid-Schonbein H., 1977, Х.В.Спарк и др., 1990).

Гемостатические характеристики обследованных больных

Среди показателей гемостаза у больных с ЦВЗ на фоне МС в нашем исследовании наиболее отчетливо прослеживалось повышение уровня фибриногена (табл. 3). Эти данные согласуются с многочисленными исследованиями, подтверждающими гиперфибриногенемию у лиц с МС (Masuda T. et al., 1992, Khodabandehlou T., Le Devhat C., 1994, Rosenson R., et al., 1994). При этом наиболее высокие его значения наблюдались у пациентов с ИИ ($p < 0,05$), причем при определении этого параметра в динамике развития заболевания подобные соотношения сохранялись у пациентов с МС и без него как через неделю, так и через 3 недели после развития ИИ (рис 4).

Гемостатические показатели обследованных больных

Показатель	Больные с ИИ (n=40)		Больные без ИИ (n=44)	
	Больные с МС (n=20)	Больные без МС (n=20)	Больные с МС (n=22)	Больные без МС (n=22)
АТ-адр, %	33 [23;41]	30 [21;43]	43 [25;57]	35 [25;52]
АТ-АДФ, %	29[26;40]	28[20;41]	30[15;34]	41[23;47]
Фибриноген, г/л	4,652 ^{*1 **3} [4,067;5,001]	3,537 [3,270;4,499]	3,971 [3,462;4,329]	2,918 [2,704;3,624]
МНО	1,005 [0,939;1,002]	1,035 [0,947;1,079]	0,952 [0,921;0,983]	0,978 [0,939;1,009]
Протромбин по Квику, %	89,6 [79,2;99,1]	85,1 [72,5;107,0]	94,9 [86,4;102,0]	91,6 [85,6;96,3]
Фибринолитическая активность, %	13 ^{**3} [8;15]	8 [8;15]	13 [8;17]	16 [15;25]
Индекс фибринолиза	0,5 ^{**3} [0,2;0,6]	0,4 [0,3;0,6]	0,5 [0,3;0,7]	0,9 [0,7;1,6]
Протромбиновое время, с.	12,0 [11,3;12,7]	12,4 [11,4;12,9]	11,6 [11,1;12,2]	11,7 [11,3;12,1]
Ретракция тромба, %	43 [33;50] ^{*3}	43 [40;53]	47 [40;50]	48 [43;53]
Время свертывания по Ли-Уайту, мин,с	11,20 [9,15;13,40]	11,30 [10,05;12,38]	10,41 [10,07;12,45]	11,30 [9,18;13,04]
АЧТВ, %	30,2 ^{*1} [29,0;33,0]	31,1 [28,1;33,0]	28,4 [26,1;29,6]	29,0 [27,3;31,5]
АТ III, %	111 [91,3; 111]	104 [98,4; 117]	107 [95,2;121]	122 [101;167]
vWF, %	158 ^{*3} [129;181]	161 [129;182]	163 [123;176]	166 [132;189]
ТАП, нг/мл	6,28 ^{*1 *3} [4,31;8,12]	6,33 [3,88;7,07]	5,71 [3,14;8,89]	5,46 [3,45;8,33]
ИТАП I, ед/мл	9,24 ^{**3} [4,78;18,36]	7,21 ^{**2} [3,44;10,96]	8,04 ^{*4} [5,01;16,34]	6,12 [4,23;8,76]

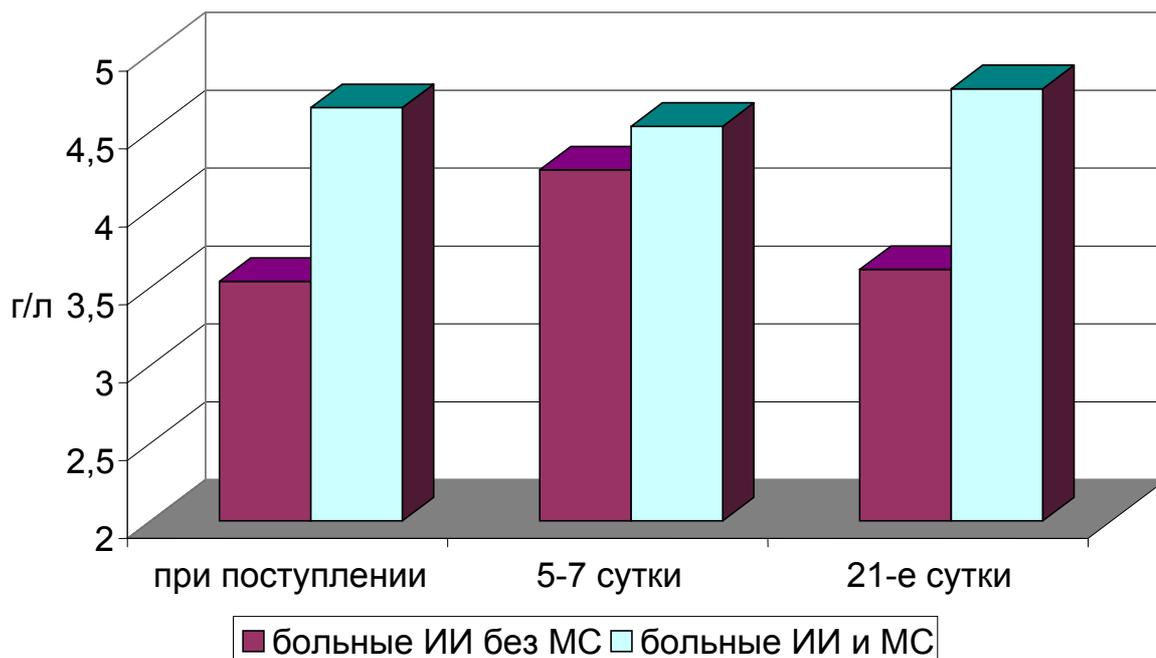


Рис. 4. Изменения фибриногена в динамике развития ИИ

Одним из ключевых моментов, определяющих риск развития тромбоза, является состояние фибринолитической системы крови. У больных с ИИ на фоне МС уровень фибринолитической активности крови и индекс фибринолиза оказался достоверно ниже, чем у больных без ИИ и без МС ($p < 0,01$).

К важным составляющим фибринолитического звена гемостаза относятся активаторы плазминогена и их ингибиторы. Концентрация тканевого активатора плазминогена в крови (табл. 3) оказалась максимальной у больных с ИИ и составила, в среднем, на фоне МС 6,28 нг/мл, без МС 6,33 нг/мл. При этом концентрация ТАП в крови больных, не страдавших ИИ, оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$) и составила, в среднем, на фоне МС 5,71 нг/мл, без МС 5,46 нг/мл.

Концентрация ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа была минимальной в группе больных без ИИ и без МС и составила, в среднем 6,12, ед/мл, что было достоверно ниже, чем в других группах ($p < 0,01$). У больных с МС уровень ИТАП I определялся достоверно выше нормы ($p < 0,05$), независимо от наличия или отсутствия ИИ. При этом

концентрация ИТАП I оказалась выше в группе больных с ИИ и составила, в среднем, 9,24 ед/мл, тогда как без ИИ этот показатель был равен, в среднем, 8,04 ед/л. В группе больных с ИИ без МС уровень ИТАП I немного превышал норму и был ниже, чем у больных с МС, но выше, чем у больных без МС и без ИИ.

В литературе встречаются данные, говорящие о повышении концентрации и активности ингибитора ИТАП 1 у пациентов с МС (Т.Nordt с соавт., 1995), вследствие чего снижается активность фибринолитической системы. Известно, что фибринолиз осуществляется путем превращения неактивного плазминогена в активный плазмин, в основном под воздействием тканевого активатора плазминогена (ТАП). Гипофибринолиз обусловлен, в основном, повышенной концентрацией в плазме крови ИТАП I, который и является ключевым компонентом, регулирующим функционирование всей системы фибринолиза (R.Gray и соавт., 1993). Повышение активности ИТАП 1 и снижение тканевого активатора плазминогена ассоциируется с гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью и может predispose к развитию и прогрессированию атеросклероза (Т.Sakamoto и соавт., 1999). Показано, что при ожирении уровень ИТАП 1 в 3 раза выше, чем у здоровых лиц, вне зависимости от концентрации активатора плазминогена (Y.Takada и соавт., 1993).

В нашем исследовании было показано, что при развитии ИИ концентрация ТАП возрастает. Причем наличие сопутствующего МС не влияет существенно на этот показатель. Концентрация ИТАП I, напротив, в большей степени зависит от наличия или отсутствия МС. У больных на фоне МС, независимо от факта перенесенного ИИ, этот показатель превышал и норму, и его уровень в крови больных без МС.

При исследовании концентрации ТАП в динамике развития ИИ как при сопутствующем МС, так и без него, этот показатель во время всего наблюдения находился в пределах нормальных величин. Исходная

концентрация его оказалась примерно одинакова у всех обследованных больных с ИИ и составила, соответственно, 6,28[4,31;8,12] нг/мл и 6,33[3,88;7,07] нг/мл. К 5-7-м суткам от начала заболевания было выявлено повышение содержания ТАП у обеих групп больных, более выраженное у пациентов с МС, а к 21-м суткам концентрация ТАП у всех пациентов снизилась до уровня, близкого к исходному.

Показатель ИТАП I в динамике, напротив, в острейшем периоде ИИ существенно различался и составлял у больных с МС 9,24[4,78;18,36] ед/мл, что намного превышает норму (1-7 ед/л), а у больных без МС лишь слегка превышал ее - 7,21[3,44;10,96] ед/мл. К 5-7 суткам течения ИИ содержание ИТАП I в крови снизилось до приблизительно одинакового уровня в обеих группах больных, а к 21-м суткам заболевания этот параметр увеличился до уровня незначительно ниже исходного (рис. 5).

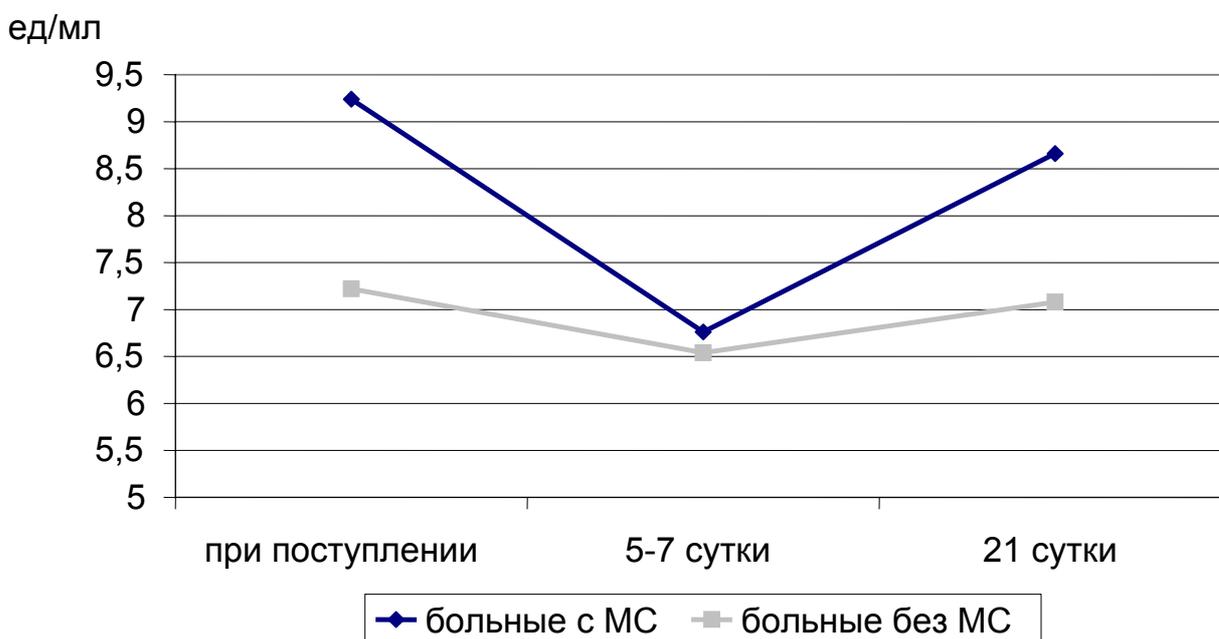


Рис. 5. Изменение ИТАП I у больных ИИ в динамике заболевания

Функция эндотелия у обследованных больных

Проведенное нами исследование антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности эндотелия

сосудистой стенки при помощи функциональной «манжеточной пробы» показало значительное её снижение у больных с ИИ.

Так, отмечена недостаточная реакция сосудистой стенки, проявляющаяся инертностью показателей агрегации тромбоцитов, антитромбина III, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора.

Было выявлено, что антиагрегационная активность эндотелия у больных с ИИ заметно снижена. Однако, если без МС к 21-м суткам от начала заболевания отмечается улучшение ее – агрегация тромбоцитов в ответ на МП снижается на 50%, то при наличии МС происходит окончательное истощение резервов эндотелия – показатели агрегации в ответ на МП не изменяются (рис. 6).

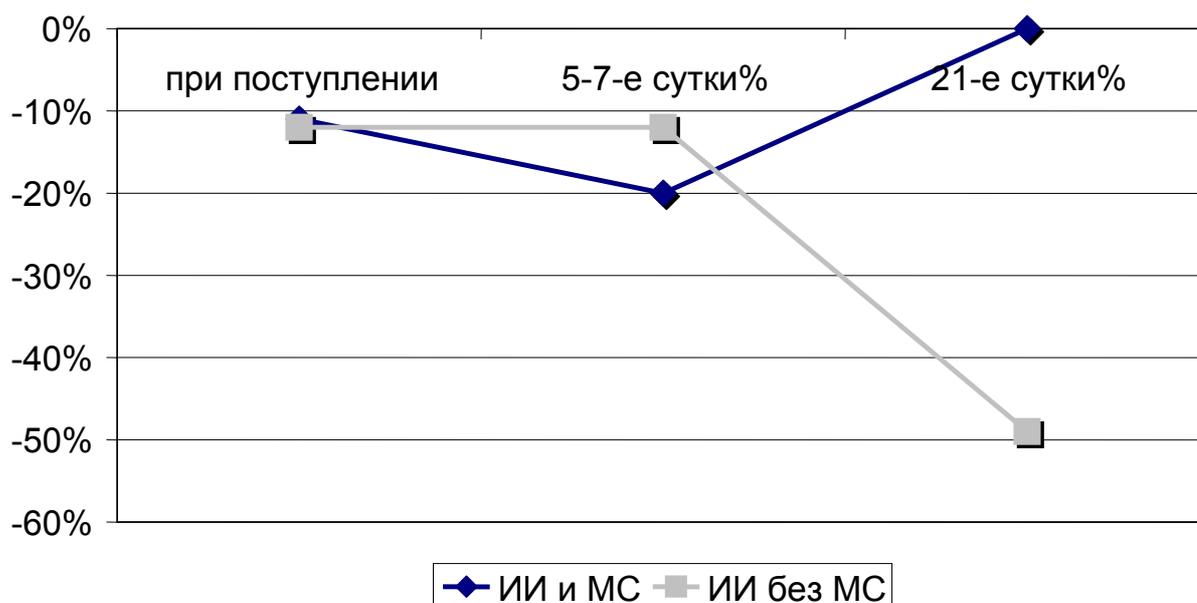


Рис. 6. Динамика изменения агрегации тромбоцитов у обследованных больных при проведении МП

Мы обнаружили достоверное снижение фибринолитической активности эндотелия у больных с ишемическим инсультом на фоне сопутствующего МС. При этом выявлено, что на фоне МС это свойство сосудистой стенки нарушено уже исходно (рис. 7). Аналогичные исследования, описанные в литературе, посвящены, главным образом,

изучению состояния сосудистой стенки у больных с МС и ИБС. Так, при сравнении антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов у больных с МС и больных ИБС установлено достоверное снижение выработки плазминогена у этих больных по сравнению со здоровыми людьми (Соколов Е.И., 1996, Павлов Н.А., 1997, Панченко Е.П., Добровольский А.Б., 1999). Учитывая, что устойчивость к тромбообразованию в значительной степени зависит от запаса активаторов плазминогена в эндотелии сосудов, можно полагать, что частичное или полное истощение его у этих больных может являться одним из механизмов, предрасполагающих к возникновению тромбоза.

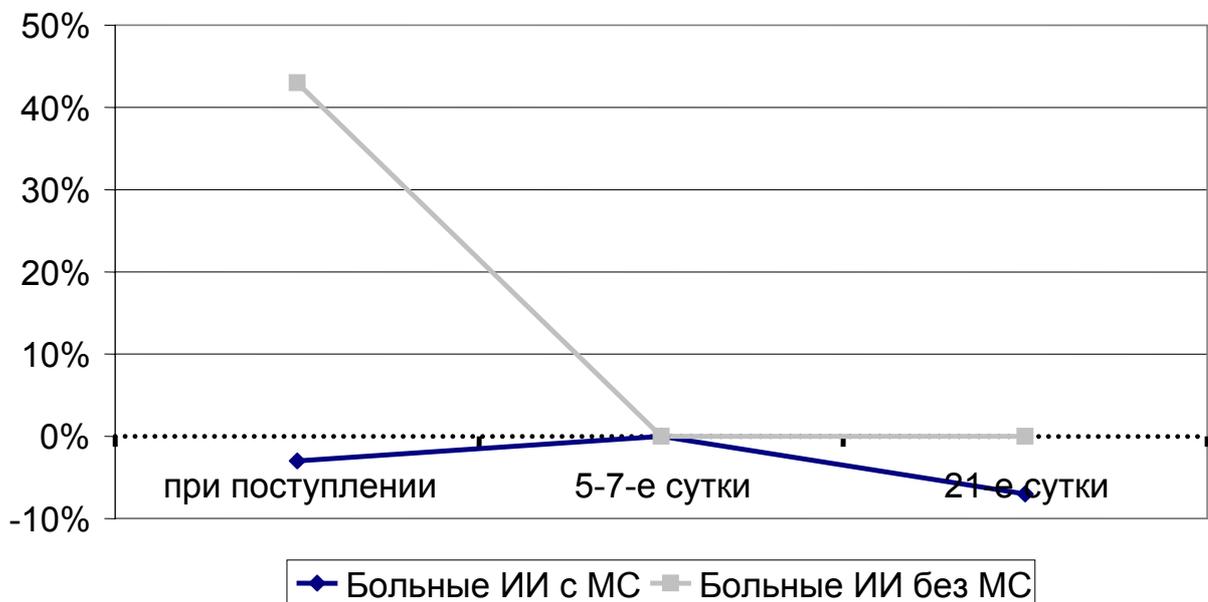


Рис. 7. Изменение ФА при проведении МП в динамике ИИ

Прослеживая реакцию сосудистой стенки на МП в течение всего периода наблюдения, нарушение фибринолитической функции эндотелия подтверждается также при проведении МП у больных с МС без ИИ – у них также отмечается более слабая фибринолитическая реакция сосудистой стенки по сравнению с больными без МС. По-видимому, хроническое воздействие метаболических нарушений вызывает изменение фибринолитической активности сосудистой стенки, что, возможно, играет определенную роль в возникновении ИИ у таких больных.

Недостаточная реакция сосудистой стенки выявляется и в отношении антикоагуляционной активности. Это проявляется инертностью показателя антитромбина III у всех обследованных больных.

В целом, полученные нами у больных с ИИ результаты согласуются с результатами исследований у больных ИБС. М.Ю.Альтшулер (2002) сообщает, что при проведении манжеточной пробы у больных с ИБС, в отличие от здоровых лиц, не отмечается понижения агрегационной активности тромбоцитов, а наоборот, отмечается повышение скорости и степени агрегации, увеличение времени агрегации, снижение степени дезагрегации. Это связано с отсутствием выброса из эндотелия стенки сосудов простаглицина и других антиагрегантных субстанций, антикоагулянтов и активаторов фибринолиза. На фоне высокой активности тромбоцитов отмечается снижение активности ТАП, переводящего неактивный плазмин в активный, а также низкий уровень антитромбина-III, который вероятно расходуется на предотвращение перехода протромбина в тромбин (М. Ю. Альтшулер, 2005).

При сопоставлении полученных данных нами была выявлена корреляционная взаимосвязь между временем полной дезагрегации эритроцитов и фактором фон Виллебранда ($r = 0,67$, $p < 0,05$), которая может быть отражением микрореологических нарушений. А именно, более крупные и прочные у больных с МС эритроцитарные агрегаты интенсивнее воздействуют на эндотелий сосудов, особенно микроциркуляторного русла, постоянно активируя тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, тем самым приводя к истощению эндотелиальной функции..

Таким образом, эндотелий сосудистой стенки подвергается значительным изменениям как при ИИ, так и при наличии МС, даже если последний не сопровождается острым цереброваскулярным эпизодом. Не исключено, что возникающие на фоне МС изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ИИ, предрасполагая к его развитию. При динамическом наблюдении у больных ИИ отмечается постепенное

истощение антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических возможностей эндотелия. Следует отметить, что при сопутствующем ИИ метаболическом синдроме ряд показателей говорит об уже исходно нарушенной реактивности эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Ишемический инсульт у больных на фоне метаболического синдрома протекает тяжелее, чем без него. Восстановление пострадавших функций при ишемическом инсульте с сопутствующим метаболическим синдромом имеет более медленное течение и худший результат.

2. У всех больных с ишемическим инсультом выявлены однонаправленные изменения гемореологии и системы гемостаза в сторону повышения протромботической активности крови, более выраженные на фоне сопутствующего метаболического синдрома.

3. У больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома отмечаются значимые изменения микрореологических характеристик крови, как исходно, так и в динамике заболевания. Это проявляется образованием более крупных и прочных эритроцитарных агрегатов и стойкими изменениями деформируемости эритроцитов.

4. При ишемическом инсульте установлено неблагоприятное влияние метаболического синдрома на изменения макрореологических характеристик крови (вязкость крови, агрегация тромбоцитов). Отмеченное в динамике заболевания дальнейшее ухудшение изначально повышенных значений агрегации тромбоцитов свидетельствует о резистентности последних у больных с сопутствующим метаболическим синдромом.

5. У больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома отмечаются выраженные протромботические изменения макро- и микрореологических свойств крови и показателей гемостаза.

6. Наличие метаболического синдрома резко ухудшает атромбогенную активность сосудистой стенки, даже при отсутствии острого ишемического цереброваскулярного эпизода.

7. При ишемическом инсульте антитромботические возможности эндотелия сосудистой стенки в значительной степени ухудшаются как при наличии метаболического синдрома, так и без него. Отмечено постепенное истощение антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических возможностей сосудистой стенки в динамике ишемического инсульта, причем при сопутствующем метаболическом синдроме ряд показателей говорит об уже исходно нарушенной реактивности эндотелия. Вероятно, возникающие на фоне метаболического синдрома изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ишемического инсульта, предрасполагая к его развитию и неблагоприятному течению.

8. У больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома выявлены корреляционные связи между параметрами гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки, что может являться значимым патогенетическим механизмом нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Патогенетическое лечение и профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома должны включать не только комплекс гемангиокорректирующих препаратов, но и средств, нормализующих проявления метаболического синдрома (гипотензивные, гипогликемические, статины, гепатотропные и др.)

2. Мониторинг показателей систем гемореологии и гемостаза является предпосылкой успешного лечения больных с ишемическими инсультами, особенно на фоне сопутствующего метаболического синдрома.

3. Гемангиокорректорная терапия показана всем больным с цереброваскулярными заболеваниями, особенно в сочетании с метаболическим синдромом.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС // Сердце. – 2006. - №7. -С. 376-378 (в соавт.)
2. Особенности лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // Атмосфера. Нервные болезни. – 2006. - №1. – С. 12-16 (в соавт.)
3. Гемореологические характеристики и состояние вещества мозга в остром периоде ишемического инсульта // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 3-7 апреля, 2006 г. С. 124 (в соавт.)
4. Влияние метаболического синдрома на динамику повреждения вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 3-7 апреля, 2006 г. С. 237 (в соавт.)
5. Гемореология и гемостаз у больных ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 3-7 апреля, 2006 г. С. 237 (в соавт.)
6. Динамика атромбогенных возможностей эндотелия сосудистой стенки при ишемическом инсульте // IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль, 29 мая-2 июня 2006 г. С. 400 (в соавт.)
7. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль, 29 мая-2 июня 2006 г. С. 399 (в соавт.)
8. Влияние метаболического синдрома на показатели гемостаза при хронической цереброваскулярной патологии // IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль, 29 мая-2 июня 2006 г. С. 454 (в соавт.)

9. Гипергликемия при ишемическом инсульте // Научная конференции молодых ученых Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 12-13 октября 2005 г. С. 31-33 (в соавт.)
10. Athrombogenic ability of vascular endothelium in acute ischemic stroke // *Cerebrovascular Diseases*. 2006; Vol.21 (Suppl. 4): P.126 (в соавт.)
11. The evaluation of endothelial dysfunction in ischemic cerebrovascular diseases // *European Journal of Neurology*. 2006; Vol. 13 (Suppl. 2): P. 182 (в соавт.)
12. The metabolic syndrome influence on fibrinogen in patients with acute stroke // *European Journal of Neurology*. 2006; Vol. 13 (Suppl. 2): P. 175-176 (в соавт.)
13. Changes in rheological properties of blood in course of ischemic stroke // 2nd EuroSummer School on Biorheology and Symposium on Micro Mechanobiology of Cells, Tissues and Systems. Varna, Bulgaria, September 17th-20th, 2006. P. 36-37 (в соавт.)
14. Haemorheological parameters and some biochemical markers of damage of vascular endothelium in patients with cerebrovascular pathology // 2nd EuroSummer School on Biorheology and Symposium on Micro Mechanobiology of Cells, Tissues and Systems. Varna, Bulgaria, September 17th-20th, 2006. P. 37-38 (в соавт.)
15. Changes in microrheological properties of blood in patients with ischemic stroke // *Journal of Vascular Research*. 2006; Vol. 43 (Suppl. 1): P. 72 (в соавт.)
16. Changing of platelet function in patients with ischemic stroke against metabolic syndrome background // *Journal of Vascular Research*. 2006; Vol. 43 (Suppl. 1): P. 65 (в соавт.)
17. The athrombogenic ability of vascular endothelium in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Vascular Research*. 2006; Vol. 43 (Suppl. 1): P.66 (в соавт.)
18. Changing of Hemorheological Characteristics in Patients Who Suffered Chronic Cerebrovascular Disease against Metabolic Syndrome Background // *International Journal of Stroke*. 2006; Vol. 1 (Suppl. 1): P. 86 (в соавт.)

19. The evaluation of endothelial dysfunction in patients with acute ischemic stroke // International Journal of Stroke. 2006; Vol. 1 (Suppl. 1): P. 61 (в соавт.)

Список сокращений

АГ	артериальная гипертония
АДФ	аденозиндифосфат
АТ III	антитромбин III
АТ-АДФ	агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ
АТ-адр	агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина
АТФ	аденозинтрифосфат
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВК	вязкость крови
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
МС	метаболический синдром
ИИ	ишемический инсульт
ИМТ	индекс массы тела
ИТАП I	ингибитор тканевого активатора плазминогена типа I
ИФ	индекс фибринолиза
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МП	манжеточная проба
ТАП	тканевой активатора плазминогена
ТГ	триглицериды
ФА	фибринолитическая активность
ХС	холестерин
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
VWF	фактор фон Виллебранда