

УДК [616.134.9 – 004.6: 612.13] - 074

## К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ УТОЧНЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Поспелова М.Л.<sup>1</sup>, Сорокоумов В.А.<sup>2</sup>, Белякова Л.А.<sup>2</sup>

1 ФГБУ «Российский Нейрохирургический Институт им. проф. А.Л. Поленова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12),

2 ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им акад. И.П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8), [pospelovaml@mail.ru](mailto:pospelovaml@mail.ru)

Для получения дополнительных данных о гемодинамической значимости атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий проведен пошаговый дискриминантный анализ 34 биохимических показателей плазмы крови пациентов (липидный спектр, показатели плазменного, тромбоцитарного звеньев гемостаза, дисфункции эндотелия, активности воспаления при атеросклерозе) и возраста пациентов со стенозами брахиоцефальных артерий более 75% (31 пациент) и менее 75% (27 пациентов). В результате исследования получена дискриминантная функция, включающая 7 биохимических показателей (высокочувствительный С-реактивный белок, холестерин липопротеидов низкой плотности, активность фактора Виллебранда, показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов, гомоцистеин) и возраст пациента, с высокой степенью вероятности (90%) разделяющая пациентов на наличие или отсутствие гемодинамически значимого (более 75%) атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий. Применение данной дискриминантной функции является простым, неинвазивным, информативным новым способом, помогающим в спорных случаях в дифференциальной диагностике степени гемодинамической значимости атеросклероза артерий, питающих мозг, что ведет к принципиальным отличиям в тактике лечения конкретного пациента.

**Ключевые слова:** гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий, комплексное биохимическое обследование, дискриминантный анализ

## ON THE POSSIBILITY OF TREATMENT STRATEGY ON BRACHIOCEPHALIC ARTERIES ATHEROSCLEROTIC STENOSIS BY LABORATORY SURVEY

Pospelova M.L.<sup>1</sup>, Sorokoumov V.A.<sup>2</sup>, Belyakova L.A.<sup>2</sup>

1 Russian Neurosurgical Institute. Professor A. L. Polenov Ministry of health of Russia, St. Petersburg, Russia, 191014, Saint Petersburg, Mayakovsky street, 12), [pospelovaml@mail.ru](mailto:pospelovaml@mail.ru)

The First Saint-Petersburg State Medical University they Acad. I. P. Of Pavlovaska Russia, Saint-Petersburg, Russia (197022, St. Petersburg, St. L. Tolstoy, 6-8)

The aim of the study - to clarify the hemodynamic significance and treatment strategy on brachiocephalic arteries atherosclerotic stenosis performed stepwise discriminant analysis of 34 plasma biochemical parameters (lipid profile, plasma and platelet hemostasis, endothelial dysfunction, inflammation activity in atherosclerosis) and the age of patients with stenosis of the brachiocephalic arteries more than 75% (31 patients) and less than 75% (27 patients). Results. The study obtained discriminant function, including seven of biochemical parameters (high-sensitivity C-reactive protein, cholesterol lipoproteins of low density, the activity of the von Willebrand factor, indicators of intravascular activation of platelets, homocysteine) and the patient's age, with high probability (90%) separating patients for the presence or absence of hemodynamically significant (over 75%) of brachiocephalic arteries atherosclerotic stenosis. Conclusions. Application of the discriminant function is a simple, non-invasive, informative new approach to help in the differential diagnosis of the degree of hemodynamic significance of the arteries feeding the brain atherosclerosis, which leads to fundamental differences in the tactics of treatment for a particular patient.

**Keywords:** hemodynamically significant stenosis of the brachiocephalic arteries, complex biochemical examination, discriminant analysis

**Введение.** Выбор тактики лечения пациента с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) зависит от степени выраженности и состояния атеросклеротической бляшки, клинической оценки степени цереброваскулярной недостаточности и наличия и выраженности сопутствующих сосудистых поражений [3]. В настоящее время одними из самых широко используемых методов диагностики степени сужения магистральных артерий головы является – доплерография. Методом доплерографии диагностируется полная

окклюзия артерий шеи только в 80% случаев [4]. Наиболее информативным из ультразвуковых методов является дуплексное сканирование (ДС) артерий шеи – его информативность составляет до 95%. Гораздо труднее методами ультразвука диагностировать стенозы в интракраниальных артериях, в связи с непроницаемостью височных окон у части пациентов старше 60 лет, сложного анатомо-топографического расположения артерий Вилизиева круга. Другим известным способом диагностики степени атеросклеротического поражения ар-

терий головы и шеи является магнитно-резонансная ангиография (МР-АГ). При этом любая методика МР-АГ не дает представления об истинных размерах стеноза. Все методики преувеличивают степень стеноза до 20%. Например, при стенозе в 70% происходит полное исчезновение кровотока [4]. «Золотым стандартом» в диагностике сосудистых поражений является прямая контрастная ангиография, которая является сложным инвазивным интраваскулярным методом исследования. Еще одним значимым недостатком всех вышеперечисленных высокотехнологичных методов является их высокая стоимость, наличие современного оборудования, высококвалифицированных специалистов. Поэтому актуален поиск новых дополнительных диагностических подходов для уточнения степени атеросклеротического сужения магистральных артерий головы.

В настоящее время известны способы [2,9] прогнозирования риска развития клинических проявлений атеросклероза с использованием большого количества параметров с применением метода дискриминантного анализа [1] основными недостатками которых являются: низкая устойчивость и информативность прогнозирования развития заболевания, большое число параметров и соответственно трудоемкость данного вычисления для значимой выборки пациентов. Существенным недостатком использования методики, основанной на расчете прогностического индекса у больных цереброваскулярной патологией [10] является то, что среди 12 факторов риска объективными являются только 6, значения остальных зависят от субъективной оценки больного. Среди факторов риска нет ни одного, который оценивает состояние системы гемостаза и обмена липидов, а именно это определяет тяжесть и исход данного заболевания.

Поэтому целью исследования являлось уточнение тактики лечения повышением точности диагностических критериев степени атеросклеротического сужения магистральных артерий головы (до 75% т.е. гемодинамически мало значимый и более 75% - гемодинамически значимый) для каждого больного индивидуально, в зависимости от данных биохимического исследования плазмы крови.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 58 пациентов из них 31 человек (13 женщины и 18 мужчин, возраст от 49 до 84 года) с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы (брахиоцефальные и интракраниальные) более 75%) и 27 больных без гемодинамически значимого атеросклеротического стенозирования магистральных артерий головы (19 женщин и 8 мужчин, возраст от 47 до 75

лет). Все пациентам проводили доплерографию БЦА и интракраниальных артерий (доплерограф «Ангиодин», Биосс), и ДС БЦА (ультразвуковой сканер EUB-8500,НПАСНИ).

Пациентам с выявленными гемодинамически значимыми атеросклеротическими стенозами дополнительно проводили МР-АГ интракраниальных артерий и/или шеи, в зависимости от данных предварительного исследования. Всем больным проводили комплексное биохимическое исследование системы гемостаза, липидного спектра крови, показателей дисфункции эндотелия, маркеров активности атеросклеротического процесса. Материалом служила только венозная кровь. Особое внимание уделялось правилам проведения доаналитического этапа, все элементы которого были максимально стандартизованы.

Уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были измерены стандартным автоматическим методом (автоанализатор ADVIA-1650 и Diasis, (Bayer) и рассчитаны по формуле Фрайдевальда [5]. Определяли холестеринновый коэффициентатерогенности [5].

При хронических тромботических заболеваниях тромбоциты участвуют в наиболее ранних, трудно выявляемых, стадиях тромботического процесса, а именно, в фазе изменения формы клеток и образования первичных внутрисосудистых агрегатов. Поэтому проводили морфофункциональную оценку тромбоцитов под фазовоконтрастным микроскопом [7]. Помимо оценки формы тромбоцита производили подсчет агрегатов разного размера, приходящихся на 100 свободных тромбоцитов.

Стандартную коагулограмму (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), фибриноген, тромбиновое время (ТВ), фактор VIII, антитромбин III, антиген фактора Виллебранда) и определение Д-димера выполняли на коагулометре фирмы STA COMPACT «DiagnosticaStago» (Roche). Ристоминкофакторную активность фактора фон Виллебранда изучали на агрегометреSolag. У части образцов протромбиновый тест, концентрацию фибриногена и активность антитромбина III определяли на автоматическом коагулометреHelena. Проводили определение показателей генерации тромбина в бестромбоцитной плазме по методу Calibrated Automated Thrombin Generation Assay на планшетном флуориметре Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher scientific). Для активации процесса коагуляции использовали триггер (PPP-reagent 5 pM), содержащий тканевой фактор (в конечной концентрации 5 пикомоль/л) и фосфолипиды (конечная концентрация составляла 4 мкм/л).

Оценку уровня гомоцистеина проводили иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы Axis-shield. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) определяли на автоанализаторе «Modular P» фирмы Roche. Активность системы фибринолиза определяли по Хагеман-зависимому лизису эуглобулиновой фракции по общепринятой методике [6]. Определение концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы А производили методом иммуноферментного анализа с помощью специфического набора реагентов (DiagnosticSystemsLaboratories INC, США), в соответствии с инструкцией. Количество микровезикул определяли методом проточнойцитометрии [8].

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на результат, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная – наличие гемодинамически значимого стеноза магистральных артерий головы (более 75%) (0 – отсутствие стеноза, 1 – наличие стеноза более 75% хотя бы одной артерии). В качестве дискриминантных переменных, способных быть индикаторами заболевания, использовались следующие переменные: 1) возраст, лет, 2) активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), индекс, 3) протромбиновый тест по Квику (ПВ), 4) фибриноген (ФГ), г/л, 5) тромбиновое время (ТВ), сек, 6) фактор 8 свертывания крови (ф VIII), %, 7) антиген фактора Виллебранда (AgvW), %, 8) активность фактора Виллебранда (vWF), %, 9) антитромбин III (АТIII), %, 10) Д-димер (Д-дим.), для этого показателя применяли на абсолютные значения, подготовили порядковую переменную с семью градациями признака (значение 0 мг/мл – это градация 1, менее 500 мг/мл – градация 2, от 500 до 1000 мг/мл – градация 3, от 1000 мг/мл – градация 4, 2000 мг/мл – градация 5, от 2000 до 3000 мг/мл – градация 6, более 3000 мг/мл – градация 7, 11) гомоцистеин, мкмоль/л, 12) лизис эуглобулиновой фракции (лизисЭГ), сек, 13) дискоциты (Д), %, 14) дискоэритроциты (ДЭ), %, 15) сфероциты (С), %, 16) сферозитоциты (СЭ), %, 17) сумма активных форм тромбоцитов (сумма АФТр), %, 18) число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (число ТрВвА), 19) число малых агрегатов (число МА), 20) число средних и больших агрегатов (число

С&БА), 21) Lag фаза в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала (Lag/ETP), 22) тест определения эндогенного тромбинового потенциала (ETP), нМ, 23) Peak в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала (Peak/ETP), 24) ttPeak (время до пика) в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала (ttPeak/ETP), 25) Lag фаза в тесте определения микровезикул (Lag/MP), 26) соотношение количества микровезикул к данным в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала (MP/ETP), 27) Peak в тесте определения микровезикул (Peak/MP), 28) ttPeak (время до пика) в тесте определения микровезикул (ttPeak/MP), 29) вчС-реактивный белок (вчСРБ), г/л, 30) холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л, 31) ЛПНП, ммоль/л, 32) ЛПВП, ммоль/л, 33) общий холестерин (ОХС), ммоль/л, 34) триглицериды (ТГ), 35) индекс атерогенности (ИА).

### Результаты и их обсуждение

При проведении анализа было выявлено восемь дискриминантных переменных (по которым можно разделить всю совокупность пациентов на имеющих и не имеющих гемодинамически значимый стеноз хотя бы одной магистральной артерии головы) и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию (разделение) совокупностей (табл. 1).

Таблица 1

Выделенные дискриминантные переменные

№	Переменная	Коэффициент	% распознавания по переменной (в сумме с предыдущими)
1	вчСРБ (v1)	0,5743	68,29269
2	ЛПНП (v2)	-1,0679	82,92683
3	vWF (v3)	0,0148	78,04878
4	Число МА (v4)	-2,4120	78,04878
5	Число ТрВвА (v5)	0,7371	87,80488
6	Гц (v6)	-0,0943	82,92683
7	Возраст (v7)	0,0709	87,50000
8	ДЭ (v8)	-0,0461	90,00000
	Константа	2,4517	

Составлена дискриминантная функция:

$$D = 0,574 * v1 - 1,068 * v2 + 0,0148 * v3 - 2,412 * v4 + 0,7371 * v5 - 0,0943 * v6 + 0,0709 * v7 - 0,0461 * v8 + 2,4517 \quad (1)$$

Значение  $D$  вычисляется для каждого конкретного пациента по выражению (1). Если  $D < 0$ , то у пациента предположительно нет гемодинамически значимого стеноза

хотя бы одной магистральной артерии головы, в противном случае – есть.

Данные доплерографии, дуплексного сканирования, МР-ангиографии у пациентов со стенозами более 75% с вероятностью 88% совпадают с классификацией по приведенной дискриминантной функции для больных, имеющих гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий головы. В группе пациентов, без значимого

атеросклеротического стенозирования артерий шеи и головного мозга - % правильной классификации составил 93,33%. В целом можно говорить об очень высокой степени точности (90%) % правильной классификации по предлагаемому способу дополнительной диагностики гемодинамически значимого атеросклеротического стенозирования (более 75%) магистральных артерий головы (брахиоцефальных и интракраниальных).

**Пример 1.** Больная К., 58 лет, обратилась с жалобами на диффузные головные боли давящего, ноющего характера, на фоне подъема артериального давления (АД), эпизоды позиционных головокружений, постоянный пульсирующий шум в голове, боли в крупных суставах. Из анамнеза заболевания – считает себя больной около трех лет, когда появились выше перечисленные прогрессирующие со временем симптомы. Проходила курсы сосудистой, ноотропной терапии с кратковременным эффектом. В последние 0.5 года снизилась эффективность терапии, усилились и участились головные боли, тяжелее стали приступы головокружений, вплоть до падения. Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь - около 15 лет, регулярно не лечилась, принимает андипал при подъеме артериального давления. Сахарный диабет 2 типа с 1985 г, с 1999 – переведена на инсулин (диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность 1 стадии, диабетическая непролиферирующая ретинопатия, диабетическая полинейропатия). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения. Деформирующий артрозо-артрит тазобедренных, плечевых суставов. Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит. Хронический холецистит.

Дуплексное сканирование – стеноз устьевое отдела правой внутренней сонной артерии (ВСА) 65-70% атеросклеротической концентрической, гетерогенной бляшкой, пролонгированной из бифуркации общей СА (ОСА). Стеноз левой ОСА гетерогенной концентрической атеросклеротической бляшкой – 40%, бляшка переходит в левую ВСА, стенозируя ее до 50%. Стеноз устья правой подключичной артерии гетерогенной, с плотной поверхностью основания и более рыхлым дистальным краем атеросклеротической бляшкой на 50% по диаметру, кровотоков в правой руке сохраняет магистральный характер, градиента давления на руках нет. Стеноз правой позвоночной

артерии менее 50%, асимметрия кровотока  $D < S$  (ЛСК V max sin 0.62 м/с, dex 0.39 м/с).

При транскраниальной доплерографии (ТКДГ) – средние мозговые артерии (СМА) симметричны, без признаков стеноза, вазомоторная реактивность сохранена с двух сторон. Виллизиев круг замкнут.

При биохимическом обследовании в соответствии с предлагаемым способом получены следующие результаты: ВчС-реактивный белок ( $v1 = 1,22$  мг/л), содержание холестерина липопротеидов низкой плотности ( $v2 = 4,35$  ммоль/л), активность фактора Виллебранда ( $v3 = 155\%$ ), число малых агрегатов ( $v4 = 7,6$ ), число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты ( $v5 = 14,4$ ), уровень гомоцистена ( $v6 = 9,3$  мкмоль/л), количество дискоцитозитов ( $v8 = 44\%$ ). Произведен расчет дискриминантной функции:

$$D = 0,574 * 1,22 - 1,068 * 4,35 + 0,0148 * 155 - 2,412 * 7,6 + 0,7371 * 14,4 - 0,0943 * 9,3 + 0,0709 * 58 - 0,0461 * 44 + 2,4517 = - 5,70997$$

$D < 0$  – степень атеросклеротического сужения менее 75%, то есть проведенное исследование подтвердило диагноз (доплерография и дуплексное сканирование).

**Пример 2.** Больной С., 72 года, с жалобой на незначительное затруднение в подборе слов при эмоциональных нагрузках. В октябре 2000 на фоне таковых отмечал подъем АД, головокружение в течение 1-2 мин, нарушение речи (“каша во рту”), незначительное онемение правых конечностей на 1–2 дня (по данным компьютерной томографии головного мозга (2000) - малый ишемический инсульт в бассейне левой СМА). Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь более 10 лет, регулярно не лечился. Облитерирующий атеросклероз артерий и варикозное расширение вен нижних конечностей. Язвенная болезнь желудка. При осмотре: аускультативно шум над проекцией правой ВСА, правосторонняя рефлекторная пирамидная недостаточность.

УЗДГ, ТКДГ – окклюзия левой ВСА, гемодинамически значимый стеноз правой ВСА. Средние мозговые артерии имеют асимметрию  $S < D$ , слева снижена вазомоторная реактивность, Левая СМА питается из правого каротидного бассейна и из вертебрально-базиллярного бассейна (Виллизиев круг замкнут, справа нарушено зональное распределение ПМА > СМА, ускорен кровотоков по обеим задним мозговым артериям (ЗМА) и основной артерии (ОА). ДС БЦА – стенозы обеих ОСА

– 40-50% атеросклеротические кальцинированные бляшки, окклюзия левой ВСА, субокклюзия правой ВСА кальцинированной циркулярной бляшкой (просвета практически нет, но лоцируется высокоскоростной поток), комплекс интима-медиа 0.79 справа, 0.81 слева. ВЧС-реактивный белок ( $v_1 = 1,19$  мг/л), содержание холестерина липопротеидов низкой плотности ( $v_2 = 2,61$  ммоль/л), активность фактора Виллебранда ( $v_3 = 200\%$ ), число малых агрегатов ( $v_4 = 5$ ), число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты ( $v_5 = 9$ ), уровень гомоцистена ( $v_6 = 17$  мкмоль/л), количество дискоэритроцитов ( $v_8 = 21\%$ ). Произведен расчет дискриминантной функции:

$$D = 0,574 * 1,19 - 1,068 * 2,61 + 0,0148 * 200 - 2,412 * 5 + 0,7371 * 9 - 0,0943 * 17 + 0,0709 * 72 - 0,0461 * 21 + 2,4517 = 0,41478$$

$D > 0$  – диагностируют степень атеросклеротического сужения хотя бы одной магистральной артерии головы более 75%, то есть подтвердился диагноз (доплерография и дуплексное сканирование).

#### Заключение

Комплексное лабораторное обследование пациентов способно повысить точность диагностики степени тяжести атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Полученная нами дискриминантная функция, включающая всего 7 биохимических показателей и возраст пациента, является простым, неинвазивным,

информативным новым подходом, помогающим в дифференциальной диагностике степени гемодинамической значимости атеросклероза артерий, питающих мозг, что ведет к принципиальным отличиям в тактике лечения конкретного пациента – терапевтическое или хирургическое.

#### Литература

1. Алексеева Н.П., Бондаренко Б.Б., Конради А.О. Сим анализ в исследовании долгосрочного клинического прогноза // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14, № 1. С. 38-43.
2. Бовтюшко В.Г., Бовтюшко П.В., Поддубский Г.А. Определение количественной меры риска развития атеросклероза у людей, работающих в экологически неблагоприятных условиях // Международные медицинские обзоры 1994. Т. 2, № 4. С. 273-278.
3. Вавилов В.Н., Токаревич К.К., Лапина В.М. Диагностика и лечение поражений прецеребральных артерий: учебное пособие. СПб. 1998. С. 4-17.
4. Кандыба Д.В., Сокурено Г.Ю. Нарушение мозгового кровообращения при патологии экстракраниальных артерий. СПб.: Золотая книга, 2003. 708 с.
5. Климов А.Н. Липопротеиды плазмы крови. Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. М.: Медицина, 1977. С. 57-80.
6. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
7. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: методические рекомендации. [под ред. А.С. Шитиковой]. СПб., 1996. 18 с.
8. Мустафин И.Г., Зубаирова Л.Д., Кузьминых И.А. и соавт. Влияет ли курение на образование микровезикул в крови? // Казанск. мед.журн. 2007. Т. 88. Вып. 6. С. 562-566.
9. Патент РФ № 2146821/48, 20.03.2000.
10. Шпрах В.В., Татарина М.Б., Чернявский В.В. Прогнозирование развития дисциркуляторной энцефалопатии у больных гипертонической болезнью с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1994. Т. 4. С. 51-55.