

УДК [616 – 007.271 + 616 – 007.272] – 014

ВОЗМОЖНОСТЬ УТОЧНЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗАМИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ И ОККЛЮЗИЯМИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹Поспелова М.Л., ²Сорокоумов В.А., ²Белякова Л.А.

¹Филиал «Российский Нейрохирургический Институт им. проф. А.Л. Поленова»

ФГБУ «СЗФМИЦ», Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: pospelovaml@mail.ru

Для получения дополнительных данных о клинической значимости грубого атеросклеротического поражения магистральных артерий головы (МАГ) 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 у 31 пациента. В результате исследования получена дискриминантная функция, включающая 3 биохимических показателя (холестерин липопротеидов высокой плотности, эндогенный тромбиновый потенциал, д-димер) и возраст пациента, с очень высокой степенью вероятности (97%), разделяющая пациентов на наличие или отсутствие перенесенного ишемического инсульта. Применение данной дискриминантной функции является простым, неинвазивным, информативным новым способом, помогающим в спорных случаях в дифференциальной диагностике клинической значимости атеросклероза артерий, питающих мозг, что ведет к принципиальным отличиям в тактике лечения конкретного пациента.

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

OPPORTUNITY UPDATE PROGNOSTIC RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE ATHEROSCLEROTIC STENOSIS OF THE ARTERIES FEEDING THE BRAIN BY LABORATORY SURVEY

¹Pospelova M.L., ²Sorokoumov V.A., ²Belyakova L.A.

¹FILIAL «Russian Neurosurgical Institute them. Professor A.L. Polenov»

Federal «SCHMITZ», St. Petersburg;

²HBO HPE «First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov» Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: pospelovaml@mail.ru

The aim of the study – to clarify the clinical significance of the arteries feeding the brain high-grade 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 31 patients. Results. The study obtained discriminant function, including three biochemical parameters (high-density lipoprotein cholesterol, the endogenous thrombin potential and D-dimer) and the patient's age, with high probability (97%) separating patients for the presence or absence of previous ischemic stroke. Conclusions. Application of the discriminant function is a simple, non-invasive, informative new approach to help in the differential diagnosis of clinical significance of atherosclerosis of the arteries feeding the brains, which leads to fundamental differences in the tactics of treatment for a particular patient.

Keywords: previous stroke, hemodynamically significant stenosis of the arteries feeding the brain, complex biochemical examination, discriminant analysis

Основными способами диагностики ишемического инсульта являются магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ). При этом компьютерная томография получила наибольшее распространение. В большинстве неврологических клиник мира, даже имеющих МР-томографы, КТ остается основным методом исследования больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Точность КТ-диагностики (по сравнению с МРТ) у больных с полушарными инсультами выросла за последние годы с 56 до 95%

и даже 100%. Недостатком КТ является то, что маленькие ишемические инсульты выявляются позже, чем большие. Вероятность выявления лакунарных инфарктов в течение первых 24 часов мала [2]. Из-за артефактов, возникающих от пирамид височных костей, возникают трудности обнаружения на КТ небольших инфарктов ствола мозга и мозжечка [3]. При этом зона инсульта начинает выявляться на КТ-изображениях через 10–14 ч от начала заболевания. При МРТ в режиме T2 повышение сигнала при ишемическом инсульте наблюдается обычно на несколько часов

раньше, чем гиподенсивные изменения на КТ-изображениях. Это связано с высокой чувствительностью T2 к повышению содержания воды в веществе мозга. Но точное определение объема поражения при ишемическом инсульте, а также выявление мелких участков ишемического повреждения мозга вблизи ликворных пространств на обычных T2 затруднено в связи с высоким сигналом от цереброспинальной жидкости. В этих случаях предпочтительно выполнение программы FLAIR. В зоне ишемического инсульта на T1 режиме отмечается умеренное снижение сигнала, малоинформативное для диагностики ишемии. Эти изменения сохраняются в течение первой недели заболевания [4]. Таким образом, часть ишемических инсультов не диагностируется при проведении МРТ или КТ (ранние сроки проведения исследования, нахождение очага инсульта вблизи ликворных пространств или пирамид височных костей, малые размеры очага). Нельзя забывать, что в ряде больниц отсутствует возможность проведения какой-либо томографии.

Методы лабораторной диагностики для ретроспективной оценки перенесенного инсульта практически не изучены. В литературе описан способ ретроспективной диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта, при котором из венозной крови пациента, перенесшего инсульт, выделяют клеточную суспензию, в которой впоследствии 62 часа определяют уровень общего холестерина, высвобождаемого лейкоцитами. По уровню данного показателя выше 0,150 ммоль/л ставится диагноз атеротромботического подтипа ишемического инсульта [9]. Недостатком данного способа является использование только одного биохимического показателя, который может меняться в зависимости от проводимого медикаментозного лечения, например, на фоне приема липидоснижающих средств или изменения количества лейкоцитов (прием лекарственных препаратов, инфекционные и вирусные заболевания). Нет данных о возможности применения методов лабораторной диагностики для ретроспективного анализа клинического течения заболевания (был или нет ишемический инсульт) в группе высокого риска инсульта (стенозы более 75%, окклюзии МАГ).

Поэтому целью нашей работы было повышение точности диагностических критериев клинической значимости (симптомный или асимптомный) стенозов высокой

степени и окклюзий магистральных артерий головы с помощью лабораторной диагностики.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 31 пациент (13 женщин и 18 мужчин, возраст от 49 до 84 лет) с атеросклеротическим поражением МАГ более 75%. До начала исследования 16 из них перенесли ишемический инсульт (сроки после перенесенного ОНМК – от 1 до 8 лет). Всем пациентам проводили доплерографию брахиоцефальных и интракраниальных артерий (УЗДГ БЦА, ТКДГ) (доплерограф «Ангиодин», Биосс) и дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий (ультразвуковой сканер EUB-8500, HITACHI).

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 (ОХС), триглицеридов (ТГ), 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 холестеринный коэффициент атерогенности (КА) [5].

При хронических тромботических заболеваниях тромбоциты участвуют в наиболее ранних, трудновывявляемых, 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 «Diagnostica Stago» (Roche). Ристоминин кофакторную активность фактора фон Виллебранда изучали на агрегометре Solar. У части образцов протромбиновый тест, концентрацию фибриногена и активность антитромбина III определяли на автоматическом коагулометре Helena. 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 систе-

мы фибринолиза определяли по Хагеман-зависимому лизису зуглобулиновой фракции по общепринятой методике [6]. Определение концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы А производили методом иммуноферментного анализа с помощью специфического набора реагентов (Diagnostic Systems Laboratories INC, США), в соответствии с инструкцией. Количество микровезикул определяли методом проточной цитометрии [8].

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на результат, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа [1]. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная – наличие инсульта (0 – отсутствие инсульта, 1 – наличие хотя бы одного инсульта). В качестве дискриминантных переменных, способных быть индикаторами заболевания, использовались следующие переменные:

- 1) возраст, лет,
- 2) АПТВ, индекс,
- 3) ПТ,
- 4) фибриноген, г/л,
- 5) ТВ, сек,
- 6) фактор VIII, %,
- 7) антиген фактора Виллебранда, %,
- 8) активность фактора Виллебранда, %,
- 9) антитромбин III, %,
- 10) Д-димер, 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 зуглобулиновой фракции, с,
- 13) дискоциты, %,
- 14) дискоэритроциты, %,
- 15) сфероциты, %,
- 16) сфероэритроциты, %,
- 17) сумма активных форм тромбоцитов, %,
- 18) число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты,
- 19) число малых агрегатов,
- 20) число средних и больших агрегатов,

21) Lag фаза в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,

22) тест определения эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР), nM,

23) Peak в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,

24) ttPeak (время до пика) в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,

25) Lag фаза в тесте определения микровезикул,

26) соотношение количества микровезикул к данным в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,

27) Peak в тесте определения микровезикул,

28) ttPeak (время до пика) в тесте определения микровезикул,

29) СРБ, г/л,

30) ЛПОНП, ммоль/л,

31) ЛПНП, ммоль/л,

32) ЛПВП, ммоль/л,

33) ОХС, ммоль/л,

34) ТГ, ммоль/л,

35) КА.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлены четыре дискриминантные переменные (по которым можно разделить всю совокупность пациентов на имеющих и не имеющих инсульт) и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию (разделение) совокупностей (табл. 1, 2).

Составлена дискриминантная функция:

$$D = 31,913 \cdot v_1 + 0,04 \cdot v_2 + 0,812 \cdot v_3 - 2,255 \cdot v_4 - 165,19. \quad (1)$$

Значение D вычисляется для каждого конкретного пациента по выражению (1). Если $D > 0$, то у пациента предположительно нет инсульта, в противном случае – есть.

Таблица 1

Выделенные дискриминантные переменные

Дискриминантные переменные	Дискриминантный коэффициент	p-level
ЛПВП (v1)	31,913	0,000000
ЕТР (v2)	0,04	0,000074
Возраст (v3)	0,812	0,000249
Д-димер (v4)	- 2,255	0,005545
Constant	- 165,19	0,000000

Таблица 2

% распознавания по выделенным дискриминантным переменным

Дискриминантные переменные	% распознавания по этой переменной
ЛПВП (v1)	84,00
ЕТР (v2)	90,0
Возраст (v3)	92,00
Д-димер (v4)	97,00

Приводим % правильной классификации с использованием дискриминантной функции в группе 31 пациента, с гемодинамически значимыми стенозами МАГ. Из них исходно 16 человек перенесли ишемический инсульт по клиническим данным, подтвержденным данными МРТ или КТ.

Клинические и томографические данные с вероятностью 100% совпадают с классификацией по приведенной дискриминантной функции для больных, не переносивших ишемический инсульт. В группе пациентов, переносивших инсульт – % правильной классификации составил 91,66% (в нашем исследовании расхождение в одном случае, где по данным нашей дискриминантной функции инсульта не было). В целом можно говорить об очень высокой степени точности (97%) % правильной классификации по предлагаемому способу ретроспективной диагностики перенесенного ишемического инсульта.

Пример 1. Больная М., 52 года, жалобы на шум в голове и головокружение. В анамнезе: около 20 лет страдает гипертонической болезнью 3 стадии, ИБС. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Дислипидемия 2б типа. При осмотре: очаговой неврологической симптоматики нет. Аускультативно – шум над проекцией левой внутренней сонной артерии.

УЗДГ, ТКДГ – грубый стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА), гемодинамически малозначимый стеноз (менее 75%) правой ВСА, гемодинамически значимый стеноз (более 75%) левой подключичной артерии и синдром подключично-позвоночного обкрадывания (ППО), стеноз правой подключичной артерии с переходным синдромом ППО. Височные окна непрозрачны, кровоток в глазничных артериях и сифонах ВСА, основной артерии – без особенностей. ДС – стенозы бифуркаций обеих общих сонных артерий (ОСА) гетерогенными атеросклеротическими бляшками – 80% слева, 60% справа. Гетерогенная с очаговым кальцинозом, концентрическая атеросклеротическая бляшка в устье левой ВСА, протяженностью до 1,8 см, стеноз по доплеру 75–80%, планиметрически 80–85%, поверхность ее неровная, без явного изъязвления. В приустьевом отделе правой ВСА лоцируется концентрическая бляшка с неровной поверхностью и «рыхлой» дистальной частью, стеноз планиметрически 50–55%, дистальный отдел правой ВСА имеет патологическую извитость, которая соответствует 60% стенозу, стеноз левой

подключичной артерии – 90% с полным синдромом ППО, стеноз устья правой подключичной артерии 60% с переходным синдромом ППО.

Данные липидограммы – значительное повышение уровня ОХС крови (8,51 ммоль/л), повышение содержания ТГ (2,55 ммоль/л), ЛПНП (6,04 ммоль/л), ЛПОНП (1,17 ммоль/л), концентрация ЛПВП – 2,12 ммоль/л, ИА – 4,55 (гиперлипидемия 2Б типа), ЕТР – 1854,33 нМ, д-димер – 0 мг/мл.

На клиничко-консультативной сосудистой комиссии решался вопрос о возможности каротидной двусторонней эндоатерэктомии. Но учитывая отсутствие очага инсульта на МРТ и нежелание пациентки оперироваться, от операции было решено воздержаться.

Была проведена диагностика перенесенного инсульта предлагаемым способом. В соответствии с табл. 3 вычислили значение дискриминантной функции.

$D = 31,913 * \text{ЛПВП} + 0,040 * \text{ЕТР} + 0,812 * \text{Возраст} - 2,255 * \text{Д-дим.} - 165,190 > 0.$

Пример 2. Больной В., 73 года, обратился с жалобами на головные боли, шум в голове. Из анамнеза известно, что около 15 лет страдает гипертонической болезнью 3 стадии, ишемической болезнью сердца, перенес ОИМ в 2009 г. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Дислипидемия 2б типа. В 01.2011 перенес эпизод преходящей слабости в левых конечностях около 2–3 суток, на фоне гипертонического криза, за медицинской помощью не обращался. При осмотре: очаговой неврологической симптоматики нет, симптомы орального автоматизма. Аускультативно – шум над проекцией правой внутренней сонной артерии. УЗДГ, ТКДГ – грубый стеноз правой ВСА 75–80%. ДС БЦА – стенозы бифуркаций обеих ОСА гетерогенными атеросклеротическими бляшками – 80% справа, 30% слева. Гетерогенная с очаговым кальцинозом, концентрическая атеросклеротическая бляшка в устье правой ВСА, протяженностью до 1,5 см, стеноз по доплеру 75–80%, планиметрически 80%, поверхность ее неровная. Липидограмма – повышение уровня ОХС крови (6,72 ммоль/л), повышение содержания ТГ (2,35 ммоль/л), ЛПНП (5,04 ммоль/л), ЛПОНП (1,24 ммоль/л), концентрация ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ИА – 6,1 (гиперлипидемия 2Б типа). Эндогенный тромбиновый потенциал – 1648 нМ, д-димер – 2756 мг/мл.

Таблица 3

Значение дискриминантной функции в примере № 1

№ п/п	ФИО	ЛПВП ммоль/л	ЕТР нМ	Возраст, лет	Д-димер градация	Значение D	Прогноз по инсульту	Реальный диагноз (наличие инсульта)
1	Большая М.	2,12	1854,33	52	1	20,717	Нет	Нет

Таблица 4

Значение дискриминантной функции в примере № 2

№ п/п	ФИО	ЛПВП ммоль/л	ЕТР нМ	Возраст, лет	Д-димер градация	Значение D	Прогноз по инсульту	Реальный диагноз (наличие инсульта)
2	Большой В.	1,10	1648,00	73	6	-16,771	Есть	Есть

МРТ: небольшой ишемический очаг в правой теменно-затылочной области 10 на 8 мм.

На клинико-консультативной сосудистой комиссии решался вопрос о возможности каротидной правосторонней эндоатерэктомии. Учитывая наличие очага инсульта на МРТ, больной был направлен на оперативное лечение.

Были проведены исследования предлагаемым способом. В соответствии с табл. 4 вычислили значение дискриминантной функции.

$D = 31,913 * \text{ЛПВП} + 0,04 * \text{ЕТР} + 0,812 * \text{Возраст} - 2,255 * \text{Д-дим.} - 165,19 < 0.$

Заключение

Комплексное лабораторное обследование пациентов способно повысить точность диагностики перенесенного ишемического инсульта у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами и окклюзиями магистральных артерий головы, что играет важную роль при назначении операции. Полученная нами дискриминантная функция, включающая всего 3 биохимических показателя и возраст пациента, является простым, неинвазивным, информативным новым подходом, помогающим в дифференциальной диагностике клинической

значимости атеросклероза артерий, питающих мозг. Применение полученной нами дискриминантной функции, позволяет выполнить диагностику при отсутствии возможности проведения МРТ или КТ. По полученным в работе результатам получен патент РФ.

Список литературы

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. Вавилов В.Н., Токаревич К.К., Лапина В.М. Диагностика и лечение поражений прецеребральных артерий. Учебное пособие. – СПб., 1998. – С. 4–17.
3. Виберс Д.О. Инсульт: клин. рук.: Пер. с англ. В.Л. Фейгина. – М.: Бином. – СПб.: Диалект, 2005. – 607 с.
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., 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. Шутов А.А., Мишланов В.Ю., Байдина Т.В. Способ диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта // Патент России № 226654.2005. Бюл. № 32.