

УДК 616.092.132.2:612.13

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ИЗОЛИРОВАННЫХ И СОЧЕТАННЫХ  
(КОМБИНИРОВАННЫХ) ПОВРЕЖДЕНИЯХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА**

*Р.С. Билютин-Асланян, М.П. Салехова, Н.Н. Максимюк, А.М. Маратова*

Исследована связь индекса массы тела, белков острой фазы воспаления и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и проведено ее сравнение у больных при сочетанном и изолированном поражении сосудов головного мозга и сердца.

*Ключевые слова:* атеросклеротические повреждения; белки острой фазы воспаления; фибриноген.

**INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF RISK FACTORS  
ON DEVELOPMENT OF THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS WITH DISCRETE  
AND COMBINED VASCULAR LESIONS IN BRAIN AND HEART**

*R.S. Bilyutin-Aslanyan, M.P. Salekhova, N.N. Maximyuk, A.M. Maratova*

The relation between body mass index, acute phase reactant and the thickness of the intima-media of the common carotid artery has been studied. The relation was compared in patients with combined and discrete vascular lesions in brain and heart.

*Key words:* atherosclerotic lesions; acute phase reactant; fibrinogen.

По определению ВОЗ, атеросклероз представляет собой изменение внутреннего слоя артерии (интимы) варибельной комбинации липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификации с соответствующим изменением медиальных слоев артерии. Атеросклероз – мультифакторное заболевание, в его развитие приблизительно равный вклад вносят средовые и генетические факторы. Установлено, что атеросклеротический процесс начинается уже в детстве или в молодом возрасте [1].

Под мультифокальным поражением подразумевают вовлечение в атеросклеротический процесс двух и более сосудистых бассейнов. Существует мнение, что отдельные факторы риска определяют преимущественную локализацию процесса в том или ином сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и каротидных сосудов является предметом углубленных исследований [2, 3].

Цель – изучить связи некоторых факторов риска: индекса массы тела, белков острой фазы

воспаления и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии и их влияние на развитие атеросклеротического процесса и провести сравнение ее у больных при сочетанном и изолированном поражении сосудов головного мозга и сердца.

На базе неврологического отделения многопрофильной клиники было проведено комплексное обследование 138 пациентов, из которых было сформировано пять групп. Рассматривались пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, избыточный вес) больные с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда, атеросклерозом, инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Распределение по возрасту и полу, в зависимости от выявленной патологии, представлено в таблице 1.

Диагнозы рассматриваемых больных были подтверждены результатами комплексного обследования.

Не были включены больные сахарным диабетом, больные средней степени тяжести артериаль-

Таблица 1 – Распределение по половой принадлежности и возрасту, с учетом патологии

Группа	Диагноз	Мужчины	Женщины	Всего	Средний возраст (лет)
I	НПНМК	14	19	33	59,6 (11,2)*
II	ИБС, НПНМК, ДЭ	19	3	22	58,2 (10,4)
III	ДЭ 2–3 степени, ишемический инсульт	14	21	35	60,6 (10,2)
IV	ИБС сердца, ишемический инсульт	13	4	18	64,5 (4,8)
V	Практически здоровы	11	19	30	61,4 (5,8)

Примечание: \* – в скобках приведено значение среднего квадратического отклонения; I – начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, начальная стадия нарушения мозгового кровообращения; II – ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия; III – дисциркуляторная энцефалопатия 2–3 степени, ишемический инсульт; IV – ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт; V – практически здоров.

Таблица 2 – Показатели данных ИМТ, артериального давления

Группа, М±SD	ИМТ, (кг)	Систолическое давление, мм рт. ст.	Диастолическое давление, мм рт. ст.
I	29±2,4	137±19	82±11,9
II	29,1±3,3	133,7±14,5	84,5±9
III	28,4±2,4	133,6±15,2	79,9±10,7
IV	27,8±2,3	132,7±11,8	78,8±7,7
V	27,3±0,8	130,7±6,5	72,5±5,2
P-I/II	0,5	0,5	0,5
P-I/III	0,2	0,2	0,2
P-I/IV	0,5	0,2	0,3
P-I/V	0,05	0,5	0,5
P-II/III	0,2	0,5	0,3
P-II/IV	0,5	0,5	0,2
P-II/V	0,05	0,5	0,5
P-III/V	0,05	0,5	0,5
P-IV/V	0,05	0,5	0,5

Таблица 3 – Показатели уровня воспалительных белков

Группа, М±SD	C – реактивный белок, мг/л	Фибриноген, (мг/дл) (Перевод единиц: мг/дл x 0,01 x 0,555 ==> г/л)
I	5,66±2,4	416±110,3
II	7±3,5	421,3±60,5
III	10,9±3,4	397,8±104,5
IV	17±10,2	468,7±78,5
V	5,6±1,6	321±0,5
P-I/II	0,2	0,3
P-I/III	0,05	0,3
P-I/IV	0,05	0,05
P-I/V	0,3	0,05
P-II/III	0,2	0,3
P-I/IV	0,05	0,05
P-II/V	0,3	0,05
P-III/IV	0,05	0,05
P-III/V	0,05	0,05
P-IV/V	0,05	0,05

ной гипертензией, заболеваниями печени, почек, болезнями щитовидной железы, а также больные, которые последние 2 месяца принимали статины.

Сравнение проводили по методу “случай – контроль”. Критериями для сравнения являлись: жалобы, анамнез, анализ данных (возраст, наследственность, степень АГ, дислипидемия, избыточный вес, гиподинамия), биохимические показатели крови с определением уровня воспалительных маркеров, уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, толщины КИМ, УЗИ сосудов головного мозга, при необходимости проводилось КТ и МРТ с целью уточнения диагноза, что позволило оценить влияние этих факторов риска на атеросклеротический процесс и выявить корреляционные связи выше указанных параметров с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга. Данные клинического исследования представлены в таблицах 2 и 3.

При определении индекса массы тела (ИМТ) и артериального давления (АД) у пациентов всех 5 групп достоверно зафиксирован избыточный вес. При этом, как видно из таблицы 2, пациенты всех групп по ИМТ значительно не различались: I группа –  $29 \pm 2,4$ ; II группа –  $29,1 \pm 3,3$ ; III группа –  $28,4 \pm 2,4$ ; IV группа –  $27,8 \pm 2,3$ ; V группа –  $27,3 \pm 0,8$ .

Данные исследований белков острой фазы воспаления, толщины интима-медуллярного слоя, наличия атеросклеротических бляшек каждой из групп в расчетах сравнивались с V контрольной группой – “практически здоровы”.

В последние годы атеросклеротическое повреждение сосудов рассматривается, как воспалительная реакция. Установлено, что высокий уровень воспалительного белка (СРБ) может служить предиктором тяжести атеросклеротического процесса, и является его важным прогностическим маркером [4]. СРБ служит и независимым фактором высокого кардиоваскулярного риска, включая риск развития инфаркта миокарда, инсульта и острого коронарного синдрома [5]. Disease Control and Prevention и American Heart Association рекомендуют использовать уровень СРБ в качестве маркера кардиоваскулярного риска, особенно у лиц без клинических признаков кардиоваскулярных заболеваний. Многие исследователи относят больных с высокими уровнями СРБ в группы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, даже при наличии базовых уровней холестерина в крови [6–8].

Не только СРБ, но и фибриноген играют немаловажную роль в процессах атерогенеза и его осложнений, а концентрация фибриногена в плазме крови может являться маркером риска возник-

новения инфаркта миокарда и инсульта. При этом более предпочтительно определение СРБ для оценки риска развития кардиоваскулярной патологии, чем фибриногена.

Учитывая, что существует корреляция между концентрациями в плазме крови СРБ и фибриногена в общей популяции, правомочно использование этих факторов для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистой патологии в течение ближайших 10 лет [9–12].

При исследовании содержания СРБ и фибриногена было установлено, что средний показатель СРБ во II группе по сравнению с I группой вырос на 20 %, в III группе – на 50 % в IV группе – на 67 %, отмечено увеличение СРБ между II–IV и III–IV соответственно на 58 и 41 %. Выявлена статистически достоверная разница в группах I–III, I–IV, II–IV, III–IV, V–II, V–III, V–IV ( $P < 0,05$ ).

При анализе результатов измерений уровня фибриногена в группах установлено, что между I и IV группами наблюдался рост уровня фибриногена на 15, между II–IV группами – на 10 %. По отношению к показателям, полученным в V группе, в I, II, III и IV группах увеличение составило соответственно 19, 25, 22 и 31 %. Статистически значимые различия по показателю фибриногена зафиксированы между I–IV, II–IV, III–IV группами ( $P < 0,05$ ), аналогично по V–I, V–II, V–III и V–IV группам ( $P < 0,05$ ).

Для определения степени стеноза артерий, скорости кровотока и толщины интима-медуллярного слоя дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на аппарате Philips SD-800 7,5 MHz дуплекс-датчиком в импульсном доплеровском режиме с картированием цветного потока. Степень стеноза сосудов измерялась в срезах. Если степень стеноза достигала менее 50 %, он считался гемодинамически незначительным стенозом, более 50 % – гемодинамически значимым. Исследование общей сонной артерии, ее интима-медуллярного слоя проводилось на 2 см от бифуркации проксимальнее. Интима-медуллярный слой считался утолщенным, если его толщина составляла более 1 см (рисунок 1). В случае обнаружения атеросклеротической бляшки максимальное увеличение проводилось Expand-программой. Измерялась степень сужения артерий, размеры атеросклеротической бляшки, ее эмбологенность, структура и состояние ее поверхности, оценивались параметры кровотока.

При проведении ультразвукового исследования сонных артерий установлено, что в первой группе на УЗИ были обнаружены минимальные изменения, проявляющиеся утолщением на 1,1 мм интима-медуллярного слоя общей сонной артерии

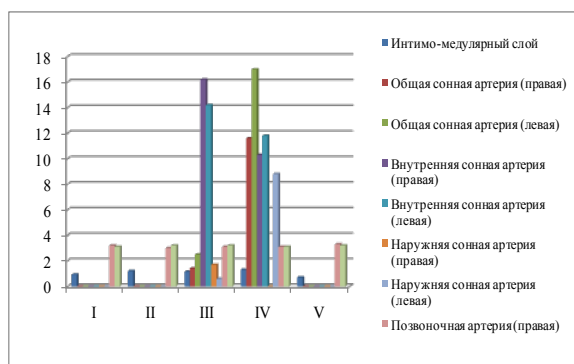


Рисунок 1 – Толщина интима-медуллярного слоя

у 9 % исследуемых, у 3 % больных выявилось локальное увеличение КИМ сонной артерии.

У 68 % пациентов II группы отмечалось утолщение интима-медуллярного слоя общей сонной артерии, и только у одного больного был выявлен стеноз внутренней сонной артерии (более 46 % по диаметру), вызванный атеросклеротической бляшкой.

В III группе у 62 % больных отмечалось утолщение интима-медуллярного слоя общей сонной артерии на 1,1–1,8 мм. У 42 % больных выявилась гиперэхогенная кальцифицированная или фиброкальцинозная бляшка, у 17 % выявлена гетерогенная бляшка, а у 22 % – гипозоногенная мягкая бляшка. У 30 % в каротидных артериях отмечался 20%-ный стеноз по диаметру, а у 40 % больных – 30–50%-ный стеноз. 50–70%-ный стеноз был обнаружен в 8 % пациентов, а более 70%-ный – у 5 % больных. В каротидной артериальной системе односторонний стеноз встречался в 40 % случаев, а двусторонний – в 34 %. Повреждение сосудов в вертебральной и каротидной системах встречалось в 2 % случаев, эшелонированный стеноз каротидной системы – у 2 % больных.

В IV группе интима-медуллярный слой утолщен у всех больных на 1,1–1,8 мм. Односторонний стеноз каротидных артерий выявлен у 44 больных, двусторонний – у 55 %, стеноз позвоночных артерий – у 5 %. Комбинированные поражения вертебральной и каротидной систем – у 5 %. У 55 % пациентов отмечался стеноз до 30 %, стеноз 30–50%-ный – у 38 % больных, стеноз 50–70%-ный – у 22 %, 70%-ный стеноз и выше встречался у 11 % больных. Гипозоногенная атеросклеротическая бляшка выявлена в IV группе у 27 % больных, гиперэхогенная – у 72, гетерогенная – у 44 %.

В V контрольной группе толщина интима-медуллярного слоя составляла  $0,7 \pm 0,09$  см. Атеросклеротических бляшек обнаружено не было.

Это совпадало с данными Д.М. Аронова и В.П. Лупанова [2009], по которым толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии в большей степени реагирует на атерогенные и антиатерогенные факторы, чем локальное атеросклеротическое повреждение [13].

Показатель толщины комплекса интима-медиа имеет статистически значимый рост между I и II, I и IV группами ( $P < 0,001$ ). Статистически значимая разница отмечалась и между III–IV группами, а также между V–II, V–III, V–IV ( $P < 0,05$ ).

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что во всех группах больных при увеличении уровня СРБ и фибриногена отмечались изменения комплекса интима-медиа, иногда, в сочетании с явлениями артериального стеноза и снижением скорости кровотока, в каротидных и вертебральных артериях. При этом во II–IV группах отмечалась взаимосвязь роста СРБ с увеличением количества АС-бляшек.

Следует отметить, что более высокий титр воспалительных маркеров (IV группа) был выявлен при таких опасных и тяжелых тромботических осложнениях атеросклероза, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт.

Существует мнение, что интима-медуллярный слой общей сонной артерии более чувствителен к поражающим факторам риска, чем другие периферические артерии и существует тесная взаимосвязь утолщения КИМ с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений, особенно при наличии АГ. Так, по данным Back T. et al., утолщение КИМ даже в диапазоне нормальных значений (0,75–0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза [14]. При этом каждое утолщение на 0,1 мм толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА), увеличивает вероятность повторного инсульта на 16,5 %. Это позволяет рассматривать толщину КИМ ОСА фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, влияющих на тяжесть их течения и частоту летальных исходов [15, 16].

В I группе ( $0,94 \pm 0,13$ ) и V группе ( $0,7 \pm 0,09$  см) толщина интима-медуллярного слоя оставалась в пределах верхних границ нормы, а в остальных группах она превышала нормальные показатели. Статистически значимая разница по толщине интима-медуллярного слоя была зафиксирована между I–II, I–III, I–IV, III–IV группами, что свидетельствовало о распространении процесса и увеличении риска повреждения других артерий, например, коронарных.

В I группе в магистральных артериях каротидной системы утолщение КИМ не было обнаружено.

Во II группе при утолщении КИМ до  $1,2 \pm 0,2$  мм стеноза каротидных артерий не отмечалось, но имело место пропорциональное увеличение просвета общей сонной артерии, т. е. утолщение КИМ играло компенсаторную роль для обеспечения адекватного кровотока. При дальнейшем увеличении КИМ ( $> 1,3$  мм) отмечалось сужение просвета артерии.

Во II–IV группах зафиксирован статистически значимый рост стеноза каротидной системы разных степеней, но изменения вертебральных артерий было менее выражено.

В I группе толщина интима-медулярного слоя находилась в корреляционной связи с диастолическим давлением ( $r = 0,36$ ). Во II группе толщина интима-медулярного слоя была в корреляции с фибриногеном ( $r = 0,36$ ) и со скоростью кровотока в артериях каротидной системы. В III группе толщина интима-медулярного слоя была в отрицательной корреляционной зависимости к просвету вертебральных артерий ( $r = -0,44$ ) и в положительной зависимости к индексу массы тела ( $r = 0,50$ ). В IV группе толщина интима-медулярного слоя была в положительной корреляционной связи к процентному показателю стеноза магистральных артерий ( $r = 0,60$ ). В III–IV группах толщина интима-медулярного слоя была в положительной корреляционной связи к показателю стеноза магистральных артерий ( $r = 0,60$ ). Изменение толщины интима-медулярного слоя у больных V группы с другими группами не коррелировало.

Таким образом, толщина интима-медулярного слоя зависит от возраста, избыточного веса, диастолического давления, содержания в крови маркеров воспаления (СРБ и фибриноген), а ее увеличение создает предпосылки для развития стеноза и нарушения артериального кровотока.

#### Литература

1. Кипшидзе Н. Генетические факторы атеросклероза / Н. Кипшидзе // Конференция по атеросклерозу. Тбилиси, 2003. С. 10–15.
2. Дуданов И.П. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические аспекты ишемических органических осложнений / И.П. Дуданов, В.И. Петровский, Н.С. Субботина. Петрозаводск, 2004. С. 36–72; 138–149.
3. Кутелия К. Роль атеросклероза в развитии ишемического инсульта / К. Кутелия, Ш. Сванидзе // Конференция по атеросклерозу. Тбилиси, 2003. С. 61–63.
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Europ. Health J.*, 2003. Vol. 24. N 17. P. 1601–1610.
5. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 391–397.
6. Lange L.A., Carlson C.S., Hindorff L.A. et al. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA*, 2006. Vol. 296. P. 2703–2711.
7. Herbert B. High sensitivity C-reactive protein (CRP) reference intervals in the elderly / B. Herbert, G. Siest, J. Henny // *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001. Vol. 39. P. 1171–1176.
8. Roberts W.L. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part II / W. L. Roberts, L. Moulton, T. C. Law [et al.] // *Clin. Chem.*, 2001. Vol. 47. P. 418–425.
9. Шевченко О.П. Сравнительный анализ уровня протеина и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом / О.П. Шевченко, Ю.С. Слесарева, А.О. Шевченко // *Рос. кардиол. журн.* 2008. № 6. С. 14–18.
10. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 2000. Vol. 54. P. 447–451.
11. Russell A.I., Cunninghame-Graham D.S., Shepherd C. et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004. Vol. 13. P. 137–147.
12. Shen J., Arnett D.K., Parnell L.D., Peacock J.M., Lai C.Q., Hixson J.E., Tsai M.Y., Province M.A., Straka R.J., Ordovas J.M. Association of common C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms with baseline plasma CRP levels and fenofibrate response: the GOLDEN study. 2008. Vol. 31 (5). P. 910–915.
13. Аронов Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. М.: Триада-Х, 2009. С. 248–249.
14. Back T., Hemmen T. Lesion evolution in cerebral ischemia. *J Neurol*. 2004. Vol. 251. P. 388–397.
15. Stolp H.B., Dziegielewska K.M. Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases // *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009. Apr; 35(2):132–146.
16. Jennifer K., Kenneth J., Mukamal Z., Kathryn M., Eric B., Rimm E.B. Levels and Risk of Incident Coronary Heart Disease in Two Nested Case-Control Studies PLoS ONE. 2008. № 3 (1). P. 1395–1397.