

# Состояние системы гемореологии у подвергшихся каротидной эндартерэктомии больных с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы

А.Г. АМИНТАЕВА, В.Г. ИОНОВА, Д.Н. ДЖИБЛАДЗЕ, О.В. ЛАГОДА

## A state of hemorheological system in patients subjected to carotid endarterectomy with atherosclerotic lesion of the major cerebral arteries

A.G. AMINTAEVA, V.G. IONOVA, D.N. DZHIBLADZE, O.V. LAGODA

НИИ неврологии РАМН, Москва

В течение 2—15 лет после операции каротидной эндартерэктомии (КЭ) наблюдали 62 пациентов в возрасте  $63,4 \pm 6,0$  года. Целью исследования было изучение влияния изменений реологических свойств крови и системы ее свертывания на развитие, прогрессирование и клиническое течение рестенозов и тромбозов. Рестеноз более 50% наблюдался в 7% случаев; величина его ограничивалась 70%, критических рестенозов после операции не было. Следует отметить, что у 12% пациентов в различные сроки рестеноз осложнился окклюзией СА и имело место существенное повышение гематокрита и фибриногена (ФГ) при отсутствии усиления фибринолитической активности (ФА), что отражает углубление гемореологических расстройств и активацию гемостаза у данной категории больных. Наблюдения за состоянием больных, проводимые в длительные сроки, показали, что характеристики вязкости крови были повышены, а функциональная активность тромбоцитов и ФА у больных не отличались от значений здоровых людей, тогда как ФГ сохранялся высоким, а индекс фибринолиза (ИФ) был ниже среднестатистического показателя, что отражает преобладание прокоагулянтной активности крови.

**Ключевые слова:** каротидная эндартерэктомия, ишемический инсульт, нарушения гемореологии.

To study the influence of changes in the blood rheological indices and blood coagulation on development, progression and clinical course of restenosis and thrombosis, 62 patients (mean age  $63,4 \pm 6,0$  years), were followed up for 2—15 years after carotid endarterectomy. Above 50% (maximum 70%) restenosis was observed in 7% cases. No critical postoperative restenosis was observed. In 12% patients, restenosis was accompanied with carotid artery occlusion and hematocrit, with fibrinogen (FG) being significantly increased in the absence of fibrinolytic activity (FL) elevation, indicating hemorheological disorders and homeostasis activation in such patients. Long-term follow-up showed that viscosity blood characteristics were elevated but functional activity of platelets and FA in patients did not differ from those in healthy subjects. At the same time, FG was high and fibrinolysis index was lower than mean statistical value that indicated predominance of blood procoagulation activity.

**Key words:** carotid endarterectomy, ischemic stroke, hemorheological disorders.

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2005;105: 3: 23—26

В ряде исследований [1, 3] была установлена связь изменений сосудистого русла и дисрегуляторных сдвигов системы гемореологии и гемостаза. Ишемические нарушения мозгового кровообращения, несмотря на их значительный полиморфизм, развиваются в условиях односторонних изменений реологических свойств крови при различной степени активации гемостаза. На фоне редукции мозгового кровотока при стенозе магистральных артерий головы (МАГ) и повышении внутрисосудистого сопротивления вследствие гипертонической микроангиопатии изменение напряжения потока крови нарушает реологию крови, воздействует на состояние и функции ее форменных элементов и эндотелия, тем самым изменяя характер мозговой гемодинамики как на макроциркуляторном, так и на микроциркуляторном уровнях [5, 7].

Каротидная эндартерэктомия (КЭ) является в настоящее время основным немедикаментозным способом профилактики инсульта при атеросклеротиче-

ском поражении экстракраниального отдела сонных артерий (СА) [2].

Цель исследования состояла в определении прогноза развития заболевания у больных с атеросклеротическим поражением МАГ, перенесших КЭ, с учетом состояния системы гемореологии и свертывающей системы крови до и после операции в зависимости от сроков наблюдения.

## Материал и методы

Наблюдали 62 больных с атеросклеротическим поражением МАГ, у которых имелся выраженный стеноз сонных артерий после КЭ, проведенной 2—15 лет назад. Средний возраст пациентов был  $63,4 \pm 6,0$  года.

При обследовании пациентов особое внимание уделялось данным анамнеза, особенно сведениям о перенесенных в прошлом соматических заболеваниях (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сахарный диабет, атеросклеротическое поражение сосудов ног), сосудистых эпизодах, особенностям течения

и длительности основного заболевания — атеросклеротического поражения МАГ.

В рамках 15-летнего катамнеза после КЭ особое внимание уделялось клиническим проявлениям патологии в бассейне кровоснабжения оперированной СА, в каротидном бассейне на противоположной стороне и в артериях вертебрально-базилярной системы. В случаях, где исходно наблюдался малый ишемический инсульт, учитывалось возникновение повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК) стойкого или преходящего характера в бассейне кровоснабжения оперированной СА.

Использовали также метод ультразвукового исследования, который включал в себя проведение дуплексного сканирования (ДС). ДС МАГ проводилось на ультразвуковой системе Acuson — 128-XP (фирма "Acuson", США). В ходе исследования проводилась оценка следующих показателей: состояние просвета сосуда, состояние комплекса интима—медиа, наличие деформаций сосудов, наличие атеросклеротических бляшек, тромбов, с учетом их структуры и размеров. При наличии в просвете сосуда атеросклеротических бляшек подробно оценивалось их строение и рассчитывался процент стеноза по площади продольного сечения. Описание выявленных атеросклеротических бляшек проводилось на основании общепринятой классификации Gray-Weale (1988), согласно которой выделены следующие виды бляшек: 1) гомогенные атеросклеротические бляшки с низким значением ультразвуковой плотности («гиподенсивные», «мягкие»); 2) гетерогенные атеросклеротические бляшки с преобладанием структур низкой ультразвуковой плотности; 3) гетерогенные атеросклеротические бляшки с преобладанием структур высокой ультразвуковой плотности; 4) гомогенные плотные атеросклеротические бляшки (с наличием участков кальциноза или без него).

**Методы исследования гемореологии и гемостаза.** В настоящей работе показатели гемореологии и гемостаза были изучены у 62 больных в начале наблюдения и у 41 пациента в конце исследования. Этот раздел работы был выполнен в лаборатории гемореологии НИИ неврологии РАМН. Состояние реологических свойств крови оценивалось по следующим показателям: 1) вязкости крови (ВК), определявшейся на капиллярном и ротационном (АКР-2) вискозиметрах (единицы измерения ВК — Спз—сантипуазель); 2) гематокрита (ГТ) по общепринятой методике; 3) содержания фибриногена (ФГ), которое исследовалось суховоздушным методом по Р.А. Рутберг (1961); 4) показателей агрегации тромбоцитов, определявшихся по методу G. Born (1962), усовершенствованному J. O'Brien (1964), при воздействии АДФ и адреналина; 5) величины протромбинового индекса; 6) фибринолитической активности (ФА) крови по методике E. Bidwell (1953), рассчитывался также индекс фибринолиза (ИФ).

В группу сравнения по гемореологическим показателям вошли 62 практически здоровых человека в возрасте 39—62 лет, не предъявляющих жалоб. При клиническом обследовании у них не было выявлено патологии цереброваскулярной системы, повышения артериального давления, а также признаков ИБС.

## Результаты

**До операции** у 15 (37%) пациентов наблюдались транзиторные ишемические атаки (ТИА). Из них у 12 (29%) они регистрировались на стороне в последующем оперированной СА, у 2 (5%) — в бассейне противоположной окклюзированной СА, в 1 (2%) случае — в вертебрально-базилярном бассейне. У 13 (32%) человек имели место стойкие НМК, у 7 (18%) пациентов малые инсульты отмечались на стороне последующей операции, у 5 (12%) — малые инсульты в бассейне противоположной СА, у 1 (2%) пациента

— ишемический инсульт в вертебрально-базилярном бассейне. 14 (31%) пациентов на момент оперативного вмешательства не имели клинически выраженных симптомов заболевания, т.е. были клинически «асимптомными».

**После операции** в течение 2—15 лет ТИА прекратились полностью и 95% пациентов в различные сроки после операции стали асимптомными. Случаи развития НМК наблюдались лишь в 4 (10%). Причем НМК на стороне оперированной СА отмечено в 2 (5%) случаях, еще в 2 (5%) НМК произошло в вертебрально-базилярном бассейне.

При рассмотрении состояния оперированной СА в различные сроки наблюдения отсутствие изменений отмечалось в 32% случаев. В сроки более 10 лет выявлен наибольший процент (25) развития рестенозов. Причем среди них рестеноз, не превышающий 50% наблюдался в 49% случаев, а рестеноз более 50% был в 7% случаев. Тогда как окклюзия оперированной артерии отмечена в 12% случаев.

Смертельные исходы были зарегистрированы в 21 случае. Наибольшее число пациентов — 30% погибли в результате кардиальных причин, 19% — от нарушений мозгового кровообращения как на стороне операции, так и в бассейне контралатеральной СА; онкологическая патология послужила причиной смерти в 14% случаев и у 9% смерть наступила в результате других причин. В 9% случаев причина смерти пациентов осталась неясной.

Анализ результатов исследования реологических показателей у больных до оперативного лечения показал (табл. 1), что в целом по группе пациентов была выявлена тенденция к повышению средних значений вязкости крови, концентрация фибриногена исходно была повышена, составляя  $3,7 \pm 0,9$  г/л ( $p < 0,05$ ). В частности у 34% пациентов как до, так и после операции этот показатель отличался наиболее высокими значениями ( $5,5 \pm 1,1$  г/л,  $p < 0,05$ ). При этом фибринолитическая активность и индекс фибринолиза не отличались от нормальных величин. Обращает внимание высокий уровень ФГ.

Средние значения показателя агрегации тромбоцитов, как АДФ-индуцированной, так и адреналин-индуцированной, не отличались от контроля при высокой внутрирядовой вариабельности показателей функ-

**Таблица 1.** Состояние реологических и свертывающих свойств крови у больных до и после КЭ

Показатели	До операции (n=62)	После операции (n=41)	Здоровые (n=62)
ФГ, г/л	$3,7 \pm 0,9^*$	$3,7 \pm 0,6^*$	$2,4 \pm 0,05$
ФА, %	$14,0 \pm 3,0$	$13,0 \pm 5,0$	$14,5 \pm 1,3$
ИФ	$0,7 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,2$
ВК $10^{-3}$ Спз	$6,4 \pm 0,5^*$	$5,4 \pm 0,6^*$	$4,1 \pm 0,1$
Ит, %	$45,0 \pm 4,0^*$	$46,0 \pm 4,0$	$40,4 \pm 1,1$
Агрегация тромбоцитов:			
с адреналином, %	$40,0 \pm 13,0$	$42,0 \pm 14,0$	$40,3 \pm 2,7$
с АДФ, %	$41,0 \pm 16,0$	$38,0 \pm 15,0$	$42,8 \pm 2,6$
ПТИ, %	$90,0 \pm 7,0$	$70,0 \pm 8,0$	80—100

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми.

ции тромбоцитов. В случае, когда больные переносили ТИА или инсульт, повышение вязкости крови всегда сочеталось с ростом значений ФГ ( $5,8 \pm 0,7$  г/л,  $p < 0,05$ ),  $Ht$  ( $46 \pm 6$  Спз,  $p < 0,05$ ) и показателя агрегации тромбоцитов.

В группе «асимптомных» пациентов наблюдалось менее значимое повышение уровней вязкости крови ( $5,2 \pm 0,6$  Спз,  $p < 0,05$ ) и ФГ ( $3,6 \pm 1$  г/л,  $p < 0,05$ ). При сопоставлении изучаемых показателей крови с данными дуплексного сканирования установлено, что гемодинамически значимый стеноз СА (70% и более) сопровождается наиболее существенными сдвигами гемореологических констант: высокой вязкости крови ( $6,4 \pm 0,6$  Спз,  $p < 0,05$ ), гематокрита ( $48 \pm 5\%$ ), концентрации ФГ ( $5,8 \pm 0,9$  г/л,  $p < 0,05$ ) и агрегационной активности тромбоцитов ( $71 \pm 14\%$ ,  $p < 0,05$ ), которые определяют прокоагулянтную направленность изменений гемостаза.

Наблюдения за состоянием больных после операции показали, что характеристики вязкости крови были повышены, а функциональная активность тромбоцитов и ФА у больных не отличалась от значений здоровых людей, тогда как ФГ сохранялся высоким, а ИФ был ниже среднестатистического показателя. Это отражает преобладание прокоагулянтной активности крови у данных больных.

Анализ изучаемых показателей в разные периоды после операции — через 2 года, 2—5 лет, 5—10 и более 10 лет (табл. 2) позволил выявить, что состояние системы свертывания крови и характеристики ее вязкости мало изменились. Исключение составила индуцированная адреналином агрегация тромбоцитов, которая имела тенденцию к снижению у больных, наблюдаемых более 2 лет, причем в сроки от 5—10 лет снижение ее было достоверным ( $30 \pm 13\%$ ,  $p < 0,05$ ). Последнее, по-видимому, связано с длительным приемом больными антиагрегантов.

В 12% случаев в различные сроки после операции была диагностирована окклюзия СА, чему соответствовали значимые изменения гемореологических и гемостатических показателей крови: имело место резкое повышение гематокрита (до 77%) и уровня ФГ (до 5,5 г/л) при отсутствии активации ФА.

При учете такого фактора, как курение, установлено, что у курильщиков (46% больных) наблюдались высокие значения ФГ ( $4,6—6,0$  г/л) и агрегации тромбоцитов ( $71 \pm 16\%$ ,  $p < 0,05$ ) при повышении вязкостных характеристик крови при низких скоростях сдвига ( $5,6 \pm 0,8$  Спз,  $p < 0,05$ ). Эти данные демонстрируют, что фактор курения ухудшает гемореологический статус и усиливает прокоагулянтную направлен-

ность в артериальной системе у оперированных больных с патологией МАГ.

## Обсуждение

По данным ряда авторов [2, 7, 11], применение дезагрегантов и антикоагулянтов у больных, перенесших КЭ, способствует снижению количества повторных НМК, но не предотвращает развития рестеноза.

Результаты наших наблюдений показывают, что у оперированных больных в большинстве случаев не отмечено появления новой очаговой неврологической симптоматики в ипсилатеральном полушарии и только в 5% случаев развился инсульт в сроки более 5 лет, что соответствует данным и крупных зарубежных исследований [16].

По клиническим наблюдениям, частота рестенозов в послеоперационном периоде составляет от 0,6 до 5%. С внедрением в практику дуплексного сканирования появились данные о более высоких показателях рестенозов — 13—36% [7]. Частота критических рестенозов (более 80%) составляет, по различным данным, 1,7—23% [8, 16]. Как уже было отмечено, рестеноз более 50% наблюдался в 7% случаев, но величина его ограничивалась 70%. Критических рестенозов после операции у наших больных не встречалось.

Как указывалось выше, у 12% пациентов в различные сроки после КЭ рестеноз осложнился окклюзией СА и имело место существенное повышение гематокрита и ФГ при отсутствии усиления ФА, что отражает углубление гемореологических расстройств и активацию гемостаза у данной категории больных. Важно подчеркнуть, что аналогичная направленность изменений наблюдалась и у других пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением МАГ, это проявлялось ростом гематокрита, вязкости крови, ФГ и агрегации тромбоцитов. Надо полагать, что высокие концентрации фибриногена (одного из важнейших факторов риска развития инсульта) потенцируют образование эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов, тем самым меняя характеристики вязкости крови и препятствуя эффективному лизису образующихся тромбов [5, 9, 12, 13].

Как известно, немалая роль в развитии сосудистых эпизодов в условиях гемодинамических нарушений принадлежит ухудшению реологических свойств крови и активации ее тромбогенного потенциала [9, 11]. Ряд авторов связывают активацию тромбогенного потенциала крови, происходящую в результате перенесенного инсульта, с влиянием продуктов некроза мозговой ткани [6, 13]. При атеротромботическом

**Таблица 2.** Изменения показателей гемореологии у 41 больного в зависимости от сроков наблюдения после КЭ

Показатели	2 года	2—5 лет	5—10 лет	Более 10 лет
ФГ, г/л	$3,8 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,7$
ФА, %	$16,0 \pm 1,0$	$15,0 \pm 4,0$	$14,0 \pm 5,0$	$15,0 \pm 4,0$
ИФ	$0,6 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2$
ВК $10 \text{ с}^{-1}$ , Спз	$6,5 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,7$
$Ht$ , %	$45,0 \pm 4,0$	$45,0 \pm 4,0$	$47,0 \pm 4,0$	$46,0 \pm 3,0$
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	$51,0 \pm 23,0$	$39,0 \pm 13,0$	$30,0 \pm 13,0^*$	$45,0 \pm 14,0$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с предшествующими периодами.



инсульте характеристики гемореологических изменений тесно связаны с распространенностью атеросклеротического процесса [4]. Отмечалась четкая связь повышения вязкости крови со значениями ФГ, Ht, агрегации тромбоцитов. По мере нарастания ФГ у больных увеличивалась агрегация тромбоцитов. Такого рода нарушения активности тромбоцитов при относительном снижении антиагрегационного потенциала сосудистой стенки могут играть важную роль в развитии цереброваскулярных заболеваний [4, 14].

В группе «асимптомных» пациентов наблюдалось менее значимое повышение уровней вязкости крови, что, по-видимому, тесно связано с выраженностью атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов СА. Приведенные результаты согласуются с данными других исследований [8, 9, 16]. Кроме того, как показало наше исследование, ухудшение реологических свойств активирующей функции тромбоцитов в определенной мере связано с присутствием у этих больных ряда не только таких факторов риска развития инсульта, как АГ, поражение сосудов сердца, но и курения.

Наличие патологии коронарных сосудов имеет отрицательное значение не только непосредственно во время операции, но и в дальнейшем. Так, при катamnестическом наблюдении происходило прогрессирование ИБС и возникновение инфарктов миокарда в 6% [2]. Более того, следует отметить, что летальность по причине острой сердечной недостаточности является ведущей в структуре смертности у оперированных больных с сочетанным стенозирующим поражением коронарных и мозговых артерий [16].

Что касается случаев смерти, то ее причинами чаще всего являлись кардиальные осложнения (30%); летальный ишемический инсульт в бассейне кровоснабжения оперированной СА произошел в 19%. В определенной мере это является следствием недооценки профилактического применения антиагрегантов, которые могут предотвращать не только ишемический инсульт, но и инфаркт миокарда, а также другую сосудистую патологию, приводящую к летальному

исходу. По данным Т. Mead и соавт. [15], антиагрегантная терапия у больных, в анамнезе которых имеется инсульт или ТИА, уменьшала риск серьезных сосудистых эпизодов в течение 3 лет с 22 до 18%, а при применении антиагрегантов у пациентов с инсультом или ТИА частота развития инфаркта миокарда снижалась на 36%, частота развития сосудистой смерти — на 16%.

Таким образом, наше исследование подтвердило эффективность операции КЭ в отношении профилактики инсульта при атеросклеротическом поражении экстракраниального отдела СА. В обследованной нами группе больных после КЭ имело место полное прекращение сосудистых эпизодов (ТИА). Однако с очевидностью выявилось, что при атеросклеротическом поражении СА важно не только механическое устранение препятствия с помощью КЭ, но и в коррекции существующих нарушений гемореологии и гемостаза у данных больных. Правильный подбор лечения постоянным применением антиагрегантов, не предотвращая развитие рестеноза полностью, способствует снижению количества повторных сосудистых эпизодов.

Вариабельность гемореологических сдвигов на различных стадиях процесса атеросклеротической ангиопатии сосудов головного мозга, осложняющихся ишемическими НМК, обосновывает необходимость дифференцированного подхода к коррекции гемореологических нарушений, позволяя тем самым оптимизировать существующие методы лечения больных. У больных с атеросклеротической патологией МАГ без симптомов очагового поражения необходимо проводить постоянное наблюдение для обеспечения своевременной коррекции лечебных мероприятий с целью предотвращения развития сосудистых эпизодов. Одной из ведущих причин смертности больных, перенесших КЭ, являются кардиальные причины, что предполагает тщательное обследование больных не только в раннем послеоперационном периоде, но и в последующем, с привлечением специалистов-кардиологов для проведения адекватного профилактического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вережанин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М: Медицина 1997.
2. Джибладзе Д.Н., Лунев Д.К., Глазунова Т.И. и др. Катамнез больных со стенозом внутренней сонной артерии, подвергавшихся каротидной эндартерэктомии, и неоперированных больных. Журн неврол и психиатр 1995; 95: 1: 8—10.
3. Ионова В.Г., Лобкова Т.Н., Хоанг В.Т. Реологические свойства крови при нарушениях мозгового кровообращения ишемического характера. Журн невропатол и психиатр 1982; 82: 12: 49—53.
4. Ионова В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Неврол журн 2002; 3: 7: 4—10.
5. Козинец Г.М., Макаров В.А. Исследования системы крови в клинической практике. М: Триада-X 1997.
6. Танашия М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы. Неврол журн 2001; 6: 17—21.
7. Barnes R.W., Nix M.L., Nichols B.T., Wingo J.P. Recurrent versus residual carotid stenosis: incidence detected by Doppler ultrasound. Ann Surg 1987; 203: 652—660.
8. Barnett H.J.M., Meldrum H.E. Carotid Endarterectomy. Neurotherapeutic Advance. Arch Neurol 2000; 57: 1: 40—45.
9. Benavente O., Moher D., Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ 1998; 317: 7171: 1477—1480.
10. Born G. Hemorheological influence on platelet thrombogenesis. Eur Neurol 1983; 22: Suppl 1: 30—34.
11. Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke. Stroke 1990; 21: 843—853.
12. Imbesi S.G., Kerber C.W. Why do ulcerated atherosclerotic carotid artery plaques embolize? A flow dynamics study. Am J Neuroradiol 1998; 19: 4: 761—766.
13. Katz, Snyder S.O., Gandhi R.H. et al. Long-term follow-up for recurrent stenosis: A prospective randomised study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 1994; 19: 198—205.
14. Lowe G.D.O. Blood reology and arterial disease. Clin Sci 1985; 68: 419—425.
15. Mead T.W., Ruddock V., Strirling G. et al. Fibrinolytic activity, clotting factors and Long-term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet 1993; 342: 1076—1079.
16. Paddock-Eliasziw L.M., Eliasziw M., Barr H.W., Barnett H.J. Long-term prognosis and the effect of carotid endarterectomy in patients with recurrent ipsilateral ischemic events. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Neurology 1996; 95: 5: 1158—1162.

Поступила 15.11.04