

# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМЫЕ СТЕНОЗЫ СОННЫХ АРТЕРИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ ЭМБОЛОГЕННЫХ ИНСУЛЬТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В. В. Семенова\*, А. Н. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

**Гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий и риск развития эмбологенных инсультов у больных ишемической болезнью сердца**

В. В. Семенова\*, А. Н. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

**Цель.** Оценить риск сосудистых эмболий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с гемодинамически незначимыми бессимптомными каротидными стенозами.

**Материал и методы.** Обследовали 100 больных ИБС. Всем проводили ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и транскраниальную доплерографию, определяли липидный спектр, уровень фибриногена и Д-димера крови.

**Результаты.** У больных ИБС независимо от тяжести стенокардии выявили стеноз сонных артерий, обнаружили 165 атеросклеротических бляшек (АБ). У больных ИБС с неоднородными гипохогенными АБ микроэмболические сигналы (МЭС) отмечали в 44,8%, с неоднородными гиперхогенными АБ - в 25%, с однородными гипохогенными АБ - в 4,16% случаев, у больных с однородными гиперхогенными АБ МЭС не были зарегистрированы. Взаимосвязи МЭС с параметрами липидного спектра, фибриногена и Д-димера крови не обнаружили.

**Заключение.** Таким образом, у трети (27,9%) больных ИБС с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий при транскраниальном доплерографическом мониторинге регистрировали МЭС, чаще наблюдавшиеся у больных с преобладанием гипохогенного компонента.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стеноз сонных артерий, атеросклеротическая бляшка, церебральная микроэмболия, эмбологенные инсульты.

РФК 2009;3:62-66

**Hemodynamic insignificant carotid arteries stenosis and risk of embolic stroke in patients with ischemic heart disease**

V.V. Semenova\*, A.N. Zakirova

Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, 450000 Russia

**Aim.** To assess a risk of vascular embolism in patients with ischemic heart disease (IHD) and hemodynamic insignificant asymptomatic carotid stenosis.

**Material and methods.** 100 patients with IHD were examined. Ultrasound scanning of the main cranial arteries and transcranial Dopplerography was performed in all patients as well as lipid spectrum, fibrinogen level and blood D-diameter concentration were evaluated.

**Results.** 165 carotid atherosclerotic plaques (AP) were detected in patients with IHD independently on angina severity. In IHD patients with nonhomogeneous hypoechogenic AP microembolic signals (MES) were revealed in 44,78%, with nonhomogeneous hyperechogenic AP - in 25%, with homogeneous hypoechogenic AP - in 4,16% of patients. MES were not recorded in patients with homogeneous hyperechogenic AP. There were not relations between MES and parameters of lipid spectrum as well as fibrinogen and D-diameter plasma levels.

**Conclusion.** Thus, during transcranial dopplerographic monitoring MES were recorded in the third part (27,9%) of IHD patients with hemodynamically insignificant carotid arteries stenosis. MES were predominantly observed in patients with nonhomogeneous AP especially with hypoechogenic components.

**Key words:** ischemic heart disease, carotid arteries stenosis, atherosclerotic plaque, cerebral microembolism, embologic stroke.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:62-66**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eugeny.semenov@mail.ru

В России отмечается неуклонное увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых преобладают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни [1]. В литературе имеются сведения, что 18–57% больных ИБС имеют сопутствующее атеросклеротическое поражение одного или нескольких бассейнов [2,3]. Высокий риск развития инсульта у лиц с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий объясняют высокой вероятностью стеноокклюдированного поражения магистральных артерий головы. Помимо этого, не исключается и наличие потенциальных источников эмболии в тех же сосудистых бассейнах [4-6]. Имеются работы по оценке артерио-артериальных эмболий у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками [7-11]. В настоящее время продолжают крупными рандомизированные контролируемые исследования по оценке прогностической

значимости бессимптомных каротидных эмболических сигналов (ASED, ACES). Между тем, отсутствуют исследования, посвященные изучению частоты встречаемости артерио-артериальных эмболий у больных ИБС.

Цель нашего исследования – оценка риска артерио-артериальных эмболий у больных ИБС с гемодинамически незначимыми бессимптомными стенозами внутренних сонных артерий в зависимости от клинического течения заболевания, характеристики атеросклеротической бляшки, липидного спектра, уровня фибриногена и Д-димера крови.

## Материал и методы

Обследовано 100 мужчин (средний возраст 57,93±0,7 лет) с установленным диагнозом ИБС. Больные ИБС были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 50 больных с нестабильной стенокардией

I-III классов по классификации E. Braunwald (1994). Вторую группу составили 50 больных со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК в соответствии с Канадской классификацией (1974). Диагноз ИБС верифицирован на основе данных велоэргометрии, чреспищеводной электростимуляции, мониторингирования ЭКГ по Холтеру и коронароангиографии.

В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (средний возраст  $55,8 \pm 1,17$  лет). Последним провели ВЭМ для исключения скрытой коронарной недостаточности, эхокардиографию для исключения пороков сердца, ультразвуковое триплексное исследование сонных артерий для исключения атеросклероза и патологических деформаций.

Критерии включения в исследование:

- документированная ИБС,
- наличие не менее одной атеросклеротической бляшки (АБ) в общей или внутренней сонных артериях по данным ультразвукового триплексного сканирования.

Критерии исключения:

- 1) острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- 2) наличие преходящей или стойкой неврологической симптоматики;
- 3) выраженные стенозы сонных артерий (более 70%) и гемодинамически значимые деформации сонных артерий;
- 4) гемореологические нарушения;
- 5) возможные кардиоэмболии (пороки сердца, протезированные клапаны, фибрилляция предсердий, аневризмы полостей сердца и аорты и т. д.).

С целью выявления поражений магистральных артерий головы проводилось ультразвуковое триплексное сканирование с цветным доплеровским картированием на ультразвуковой системе «Philips iE 33» (PHILIPS MEDICAL SYSTEM, Голландия) датчиком 9-11 МГц. На портативной доплеровской системе Companion III (VIASYS-ERICH JAEGER, Германия) проводился билатеральный мониторинг среднемозговых артерий в течение 60 мин с автоматической детекцией микроэмболических сигналов (МЭС).

Ультразвуковая характеристика АБ проводилась в соответствии с классификацией A. Gray-Weale et al. [12]:

- 1 тип - однородные гипозоногенные;
- 2 тип - однородные гиперэзоногенные;
- 3 тип - неоднородные с преобладанием гипозоногенного компонента;
- 4 тип - неоднородные с преобладанием гиперэзоногенного компонента.

Идентификация МЭС осуществлялась методом их автоматической детекции специальным программным обеспечением в соответствии с критериями, при-

нятыми на 9-м Международном симпозиуме по церебральной гемодинамике в 1995г. и уточненными в 2002 г. [13, 14]. Для отличия высокоинтенсивных сигналов от артефактов было взято за основу следующее:

- доплеровский МЭС является транзитным, длительностью менее 300 мс (0,3 с);
- амплитуда МЭС превышает амплитуду фонового мозгового кровотока, по крайней мере, на 3 дБ;
- МЭС являются однонаправленными и расположены внутри огибающей к спектру;
- МЭС возникают случайно внутри сердечного цикла и производят характерный гармоничный звук, который в зависимости от применяемого доплеровского устройства может быть похож на «щелчок», «чирикание», «стон» и т.д.

Для исследования липидного спектра забор крови проводился утром, после 12-часового голодания. Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли после осаждения из крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Исследование проводилось ферментативным методом на анализаторе ФП-901. Фракции ХС ЛПНП и ЛПОНП определялись по формуле Friedwald и соавт.:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{TГ} : 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$ ;  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПВП}$  в ммоль/л.

Содержание фибриногена определяли по методу A. Claus в модификации L. Thomas, H. Trobisch. Д-димер анализировали методом латексной агглютинации с использованием моноклональных антител (Dade Behring, Германия).

Полученные данные обработаны методом вариационного анализа на IBM PC с использованием программ Excel 5.0 и Primer of Biostatistics 4.03. Определялись средние величины (M), средняя ошибка ( $\pm m$ ). Достоверность показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ .

## Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых больных ИБС по данным ультразвукового триплексного сканирования выявлен атеросклеротический стеноз сонных артерий. Все стенозы были бессимптомными. Всего обнаружено 165 атеросклеротических бляшек. У 65 пациентов отмечалось двустороннее поражение. Однородные гипозоногенные АБ были обнаружены в 14,55% случаев (24 бляшки); однородные гиперэзоногенные в 8,48% случаев (14 бляшек); неоднородные с преобладанием гипозоногенного компонента зарегистрированы в 40,61% (67 бляшек); неоднородные с преобладанием гиперэзоногенного компонента — в 36,36% (60 бляшек) случаев (рис. 1). В обеих группах больных ИБС преобла-

Таблица 1. Встречаемость микроэмболических сигналов от экстроструктуры АБ (в %)

Наличие МЭС	Однородные гипоехогенные (n=24)	Однородные гиперэхогенные (n=14)	Неоднородные гипоехогенные (n=67)	Неоднородные гиперэхогенные (n=60)	Контроль (n=20)
Есть	4,16 <sup>ac</sup>	0	44,78 <sup>ab</sup>	25 <sup>abc</sup>	0
Нет	95,84	100	55,22	75	100

a- различие с контролем и однородными гиперэхогенными АБ; b- с однородными гипоехогенными АБ; c- с неоднородными гипоехогенными АБ при p<0,05.

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у больных ИБС с церебральной микроэмболией и без микроэмболических сигналов (M±m)

Показатель	МЭС-положительные больные (n= 35)	МЭС-отрицательные больные (n=65)	Контроль (n=20)
Общий ХС, ммоль/л	5,78±0,77*	5,63±0,23*	4,37±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,92±1,05	1,76±1,24	1,53±1,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,36*	3,07±0,20*	2,2±0,1
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,79±0,95	1,21±1,18	0,69±1,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,06*	1,02±0,06*	1,25±0,03

\*- достоверность различий с контролем (p<0,05).

Таблица 3. Уровни фибриногена и Д-димера в крови у больных ИБС с церебральной микроэмболией и без микроэмболических сигналов (M±m)

Показатель	МЭС-положительные больные (n= 35)	МЭС-отрицательные больные (n=65)	Контроль (n=20)
Фибриноген, г/л	3,81±1,15	3,06±0,95	2,8±1,1
Д-димер, мг/л	0,43±0,2	0,31±0,14	0,2±0,1

различия между группами незначимы (p>0,05).

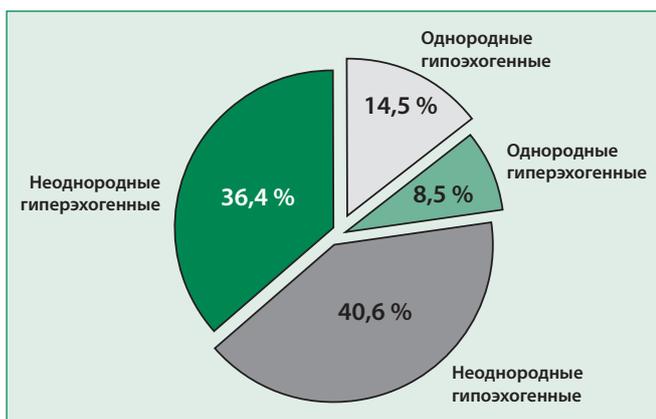


Рисунок 1. Виды обнаруженных АБ у больных ИБС (%).

дали неоднородные АБ (рис. 2).

Нами установлена зависимость микроэмболии от структурных особенностей строения АБ. В группе больных ИБС с неоднородными гипоехогенными АБ церебральная микроэмболия отмечалась в 30 случаях из 67 (44,78%). Число зарегистрированных МЭС, в среднем, составило 2,76 за 60 мин. У пациентов с неоднородными гиперэхогенными АБ церебральная микроэмболия установлена лишь в 15 из 60 случаев (25%), среднее количество МЭС составило 1,53 за

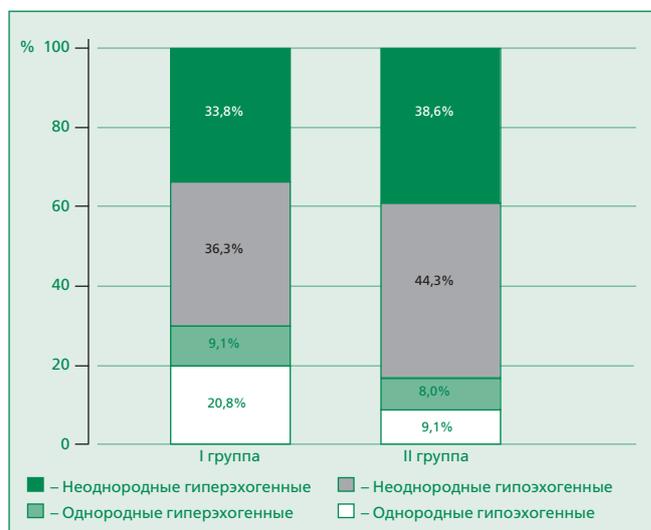
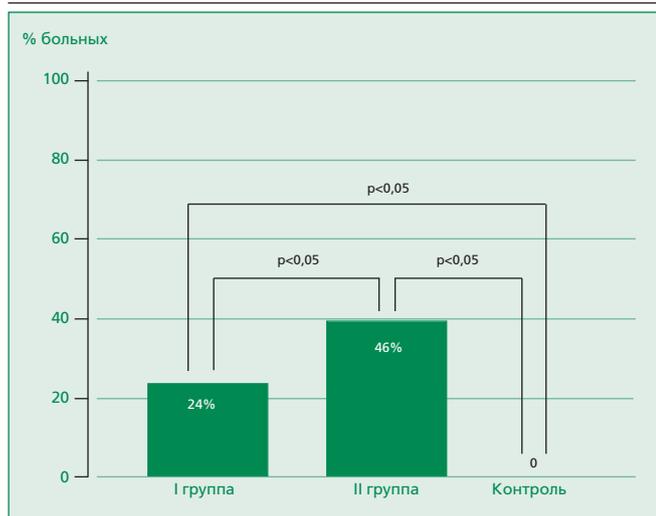


Рисунок 2. Структура выявленных АБ у больных с различным течением ИБС

60 мин. У больных с гомогенными гипоехогенными АБ МЭС выявлена в 1 из 24 случаев (4,16%), 2 сигнала за 60 мин, а в группе больных с гомогенными гиперэхогенными АБ МЭС не были зарегистрированы (табл. 1).

В группе больных с нестабильной стенокардией



**Рисунок 3. Встречаемость микроэмболических сигналов в зависимости от клинического течения ИБС (% больных)**

МЭС-положительных пациентов было значимо меньше, чем в группе больных со стабильной стенокардией напряжения (рис. 3).

Показатели липидного спектра крови, такие как ОХС, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП у МЭС-положительных и МЭС-отрицательных больных были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) (табл.2). Установлены значимые различия показателей ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у МЭС-положительных больных по сравнению с контрольными величинами. Кроме того у МЭС-положительных пациентов имеется тенденция к повышению уровней ОХС и ХС ЛПНП, снижен ХС ЛПВП при сопоставлении с данными МЭС-отрицательных больных.

При анализе уровня фибриногена и Д-димера в группах больных с регистрируемой микроэмболией и с отсутствием таковой отмечена тенденция к повышению их концентраций в группе МЭС-положительных больных. Однако эти различия с данными МЭС-отрицательных пациентов не были значимы ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Полученные результаты указывают на наличие повышенного риска развития артерио-артериальных эмболий у больных ИБС с гемодинамически незначимыми бессимптомными стенозами сонных артерий. Известно, что эмболия в артерии мозга является причиной развития ишемического инсульта в 45% случаях, а артерио-артериальная эмболия в 30% случаев [15,16]. В ряде исследований регистрацию микроэмболии при транскраниальном доплерографическом мониторинговании рассматривают в качестве прогностического критерия и предиктора развития сосудистых

событий [4-6]. По данным Tegos T.J. с соавт. время развития клинических проявлений после регистрации микроэмболии при симптомных бляшках в сонных артериях составляет от 1 до 3 месяцев [17].

В соответствии с данными литературы, потенциально эмбологенными (морфологически нестабильными) считаются гетерогенные бляшки [7,18]. В нашем исследовании церебральная микроэмболия чаще выявлялась именно при неоднородных АБ, которые характеризовались преобладанием гипозоогенного компонента.

У пациентов со стабильной стенокардией напряжения церебральная микроэмболия встречалась чаще, чем у больных с нестабильной стенокардией. Возможно, это является результатом антикоагулянтной терапии, которая широко применяется при лечении больных с нестабильной стенокардией. В ряде исследований показано, что использование гепарина при остром инфаркте миокарда значительно снижало риск и частоту развития церебральной микроэмболии [19,20].

Зависимость эпизодов микроэмболии от нарушений липидного спектра крови нами не установлена. Значимых различий между показателями фибриногена и Д-димера у МЭС-положительных и МЭС-отрицательных больных нами также не выявлено. Однако у МЭС-положительных больных средний уровень этих показателей был несколько выше, чем у МЭС-отрицательных, что не исключает возможности более интенсивного фибринообразования и тромбогенеза у МЭС-положительных пациентов, наличие которого может явиться одним из пусковых факторов в образовании микроэмболов.

## Заключение

Таким образом, у трети (27,9%) больных ИБС с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий при транскраниальном доплерографическом мониторинговании регистрируются эпизоды микроэмболии. МЭС выявлены как у больных со стенокардией напряжения, так и у больных с нестабильной стенокардией. МЭС чаще наблюдались у больных с неоднородными АБ с преобладанием гипозоогенного компонента. Взаимосвязи МЭС с параметрами липидного спектра, фибриногена и Д-димера крови не обнаружены.

Регистрация микроэмболии может быть использована в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев в оценке тяжести течения ИБС, а также предикторов развития сосудистых событий.

## Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания и демографическая ситуация в России. В Оганов Р.Г., редактор. Труды I национального конгресса «Кардионеврология». М.: Научный центр неврологии РАМН; 2008. С. 18-23.
2. Bernstein E.F., Browse N.L. The CHAT classification of stroke. *Ann Surg* 1989;209(2):242-8.
3. Farrel B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54.
4. Куперберг Е.Б., Гайдашев А.Э., Лаврентьев А.В. и др. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей. М.: НЦССХ, 1997.
5. Одинак М.М., Вознюк И.А. Нарушения кровообращения головного мозга: медикаментозная коррекция повреждений сосудистого русла. СПб.: ВМедА, 2002.
6. Kessler C., von Maravic M., Brückmann H., Kömpf D. Ultrasound for the assessment of the embolic risk of carotid plaques. *Acta Neurol Scand* 1995;92(3):231-4.
7. Del Sette M., Angeli S., Stara I. et al. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? *Stroke* 1997;28(7):1311-3.
8. Droste D.W., Dittrich R., Kemény V. et al. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(4):525-8.
9. Forteza A.M., Babikian V.L., Hyde C. et al. Effect of time and cerebrovascular symptoms of the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis. *Stroke* 1996;27(4):687-90.
10. Molloy J., Marcus H.S. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30(7):1440-3.
11. Orlandi G., Parenti G., Bertolucci A., Murri L. Silent cerebral microembolism in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenoses of low and high degree. *Eur Neurol* 1997;38(1):39-43.
12. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1988;29(6):676-81.
13. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. *Stroke* 1995;26(6):1123.
14. Нанизян А.Г. Транскраниальный доплерографический нейромониторинг церебральной эмболии. Часть 2. Функциональная диагностика 2007;(3):91-100.
15. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В: Яхно Н. Н., Штульман Д. П., редакторы. Болезни нервной системы. М.: Медицина; 2001. С. 231-302.
16. Каплан Л. Нарушения мозгового кровообращения. В: Фрид М., Грайс С., редакторы. Кардиология в таблицах и схемах. М.: Практика; 1996. С. 558-584.
17. Tegos T.J., Sabetai M.M., Nicolaides A.N. et al. Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma. *J Vasc Surg* 2001;33(1):131-8.
18. Hornig C.R. Risk evaluation of anticoagulant therapy in cardioembolic stroke. In: Dorndorf W., Marx O., editors. *Stroke prevention*. Basel: Karger; 1994. P.210-221.
19. Verstraete M., Verhaeghe R., Peerlinck K., Boogaerts M.A. Haematological disorders. In: Speight T.M., Holford M.H.G., eds. *Avery's drug treatment*, 4th edn. Auckland: Addis International; 1997. P.1113-1163.