

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОЗА И СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТЬЮ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ

В статье изложены данные о показателях тромбоцитарного гемостаза и частоте встречаемости генетически детерминированных факторов риска тромбоза у пациентов с патологической извитостью магистральных артерий головы (ПИ МАГ). Были обследованы 51 пациент с ПИ МАГ в возрасте от 21 до 70 лет, без ишемических очагов в головном мозге. Контрольную группу составили 33 человека без ПИ МАГ, соответствующие по возрасту. Обследуемым проводился неврологический осмотр, выполнялось рутинное лабораторное исследование, проточная цитометрия содержания GP IIb/IIIa, P-селектина и GP1ba на поверхности тромбоцитов, молекулярно-генетическое исследование генетически детерминированных факторов риска тромбоза, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, МРТ головного мозга и МР-ангиография. ПИ МАГ вызывает турбулентный ток крови вследствие перепада давления на внутренней и наружной стенке изгиба и приводит к активации тромбоцитов. Наиболее чувствительным показателем тромбоцитарной активации было изменение числа клеток, экспрессирующих P-селектин. Кроме того, у обследованных нами пациентов ПИ МАГ часто сочеталась с генетическими факторами тромбофилии.

Ключевые слова: патологическая извитость магистральных артерий головы, тромбоцитарный гемостаз, генетические факторы риска тромбоза.

**С.М. Туаршева**  
**Е.Г. Ключева**  
**В.В. Голдобин**

*Санкт-Петербургская  
государственная медицинская  
академия имени И.И.Мечникова*

*e-mail: tuarshevasveta@mail.ru*

Сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой, занимают второе место среди причин смертности населения [1]. Одной из причин ишемического инсульта в трудоспособном возрасте является патологическая извитость магистральных артерий головы (ПИ МАГ) [2, 3]. Под патологической извитостью подразумевают удлинение, изгибы, перегибы сосудов. Различают врожденную ПИ МАГ – вследствие врожденной неполноценности стенки артерии, как результат дизэмбриогенеза третьей жаберной дуги и приобретенную – вследствие атеросклеротической дегенерации эластического каркаса артерий у больных с атеросклерозом и гипертонической болезнью [4, 5]. Также существует мнение, что сосудистая стенка МАГ более подвержена метаплазии, так как МАГ являются переходными между эластическим и мышечным вариантом артерий [6] ПИ МАГ в 4 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Особенностью неврологических проявлений ПИ МАГ у пациентов являются повторные транзиторные ишемические атаки, более часто возникающие в вертебрально-базилярном бассейне, чем в каротидном бассейне [7]. ПИ МАГ предрасполагает к нарушению церебральной гемодинамики вследствие перепада давления на внутренней и наружной стенке изгиба артерии, что приводит к турбулентному току крови [8]. Кроме того, замедление кровотока за счет перегиба сосуда является дополнительным фактором, приводящим к тромбообразованию [8]. Указанные изменения гемодинамики предрасполагают к нарушению тромбоцитарного гемостаза при ПИ МАГ. Активация тромбоцитов является пусковым фактором, приводящим к тромбообразованию и возникновению ишемии головного мозга. В качестве основных генетических факторов риска развития тромбоза рассматриваются мутации в генах, кодирующих факторы коагуляции и тромбоцитарные рецепторы, а также ферменты, участвующие в обмене гомоцистеина, регулирующие липидный обмен, определяющие физиологию сосудистой стенки [9, 10].

**Целью исследования** являлось изучение показателей системы тромбоцитарного гемостаза и частоты встречаемости генетически детерминированных факторов риска тромбоза у пациентов с ПИ МАГ.

**Материалы и методы исследования.** Был обследован 51 пациент с патологической извитостью МАГ в возрасте от 21 до 70 лет (средний возраст  $42,1 \pm 2,1$ ) без ишемических очагов в головном мозге. Контрольную группу составили 33 пациента без ПИ МАГ в возрасте от 27 до 72 лет.

Пациентам проводился неврологический осмотр, выполнялось рутинное лабораторное исследование, а также дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, МРТ головного мозга и МР – ангиография в фазово-контрастном режиме на аппарате SIGNA (EXITE tm, 11,0). Пациентам с ПИ МАГ (39) и обследуемым контрольной группы (15) проведено исследование содержания GP IIb/IIIa, P-селектина и GP1ba на поверхности тромбоцитов на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, US), использовались флуоресцентно меченые моноклональные антитела CD61-FITC, CD62P-PE и VM16d-FITC. Математически рассчитывались параметры  $\Delta$ GP IIb/IIIa и  $\Delta$ P-селектина, которые показывают % увеличения количества GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и числа клеток, экспрессирующих P-селектин, после индукции АДФ, соответственно. Молекулярно-генетическое исследование с определением генетически детерминированных факторов риска тромбоза проводилось 19 пациентам с ПИМАГ (I группа) и 26 обследуемым контрольной группы (II группа).

**Результаты и их обсуждение.** Причиной обращения в клинику пациентов с ПИ МАГ были жалобы на головокружение, головную боль, нарушения зрения (фотопсии). Результаты МРТ головного мозга свидетельствовали, что независимо от возраста, у всех больных с ПИ МАГ выявлялись умеренные признаки расширения субарахноидальных пространств, указывающие на начальные атрофические изменения корковых отделов, и дистрофические очаговые изменения сосудистого генеза в белом веществе мозга. Сравнительный анализ нейровизуализационных данных свидетельствовал о том, что у лиц старшего возраста значительно чаще отмечались очаговые дистрофические изменения ( $p < 0,05$ ).

При проведении МР–ангиографии извитость в каротидном бассейне была выявлена у 19 человек (37%); в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) у 21 человека (41%); сочетание извитости в ВББ и каротидном бассейне у 11 человек (22%). У молодых лиц ПИ МАГ чаще встречалась в ВББ, у лиц старшего возраста – с одинаковой частотой в ВББ и в каротидном бассейне.

Анализ результатов проточной цитометрии у пациентов с извитостью выявил достоверно большее значение  $\Delta$ P-селектина, чем в группе контроля ( $89,4\% \pm 2,3\%$  по сравнению с  $59,6 \pm 9,0\%$   $p < 0,05$ ), что указывает на активацию тромбоцитов у пациентов с ПИ МАГ. Уровень экспрессии рецепторов 1ba и  $\Delta$ GP IIb/IIIa в указанных группах значимо не различался ( $4,0\% \pm 0,18\%$  и  $7,4\% \pm 0,8\%$  по сравнению с  $4,3 \pm 0,4\%$  и  $9,9 \pm 2,1\%$ , соответственно).

Выявленное различие  $\Delta$ P-селектина свидетельствовало о большем количестве тромбоцитов, экспрессирующих P-селектин, у пациентов с ПИ МАГ по сравнению с контрольной группой. P-селектин является высокочувствительным показателем активации за счет конформационных изменений формы тромбоцита. В то же время, генетически детерминированное количество рецепторов GP IIb/IIIa и 1ba в указанных группах значимо не различалось. Таким образом, можно рассматривать активацию тромбоцитов как следствие турбулентности кровотока при ПИ МАГ.

Таблица 1

### Частота факторов риска тромбоза у пациентов в обеих группах

Генетические маркеры	I группа (n19)	II группа (n26)
Гипергомоцистенемия	10 (52%)	13 (50%)
Снижение активности фибринолиза	7 (37%)	10 (37%)
Повышение агрегации тромбоцитов	7 (37%)	6 (23%)
Гиперфибриногенемия	10 (52%)	9 (35%)
Дислипидемия	1 (5%)	2 (7,6%)

Анализ выявления частоты встречаемости генетических факторов риска тромбоза у пациентов I группы показал, что в равном соотношении (52%) определялись генетические маркеры: гипергомоцистеинемии (генMTHFR) и гиперфибриногенемии (ген фактора I). Частота встречаемости этих же факторов у лиц контрольной группы составила (50%; 35% соответственно). Гипергомоцистеинемия вызывает дисфункцию эндотелия, провоцирует местную воспалительную реакцию и приводит к активации коагуляционных факторов. В равном соотношении – 37% наблюдений определялось снижение активности фибринолиза (генPAI-I) и мутация в гене тромбоцитарных рецепторов GPIIa. Частота показателей полиморфизма гена GpIIa у пациентов I группы была значительно в контрольной группе (37% и 23%,  $p < 0,05$ ). Полиморфизм гена GpIIa является генетическим фактором, предрасполагающим к гиперагрегации тромбоцитов и развитию артериальных тромбозов, в том числе ишемического инсульта. Также отмечалось достоверное различие частоты встречаемости полиморфизма в гене фибриногена у пациентов I группы (52% и 35%,  $p < 0,05$ ), что предрасполагало к гиперфибриногенемии и тромбообразованию. Необходимо отметить, что у 69% пациентов выявлялось сочетание определяемых маркеров фактора риска тромбоза. Наиболее значимыми оказались варианты сочетания гипергомоцистеинемии и гиперфибриногенемии (21%); гиперфибриногенемии и повышения агрегации тромбоцитов (10,5%). Сочетание генетических факторов гипергомоцистеинемии и гиперфибриногенемии у больных с ПИ МАГ является дополнительным фактором увеличения степени риска тромбоза на фоне измененных характеристик показателей тромбоцитарного гемостаза.

**Выводы.** У пациентов с патологической извитостью магистральных артерий головы активация тромбоцитарного гемостаза в комбинации с генетическими факторами риска тромбоза потенцируют риск тромбообразования, предрасполагающего к развитию ишемии головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости определения факторов активации тромбоцитов ( $\Delta P$ -селектина) и генетических факторов риска тромбоза у лиц с патологической извитостью магистральных артерий головы и целесообразности назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии для первичной профилактики ишемического инсульта.

### Литература

1. Верещагин, Н.В. «Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики» / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина // Краткое руководство для врачей. – М., 2002.
2. Котов, С.В. Врожденная неполноценность соединительной ткани у больных с патологической извитостью сонных артерий / С.В. Котов, О.Г. Сидорова, Н.М. Поплавская. – СПб: «Материалы II Всероссийского международного конгресса». – 2007.
4. Puzzalo, D. Embryologica e conciderations on a multiple vascular anomaly in a child / D. Puzzalo, A. Micfli // Ital J. Anat. Embryol. – 1995.
5. Лобов, М.А. Врожденные деформации внутренних сонных артерий у детей / М.А. Лобов, П.О. Казанчян, Е.А. Валиков. – Российский педиатрический журнал. – 2008. – N 6. – С. 17-21.
6. La Barbera, G. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? / G. La Barbera ( and oth. ) // Surg Radiol Anat. – 2006. – Dec. 28(6). – P. 573-580.
7. Сорокоумов, В.А. Особенности нарушения мозгового кровообращения при патологической извитости церебральных артерий / В.А. Сорокоумов, В.М. Лапина / Материалы конференции. Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. – СПб: 2000.
8. Верещагин, Н.В. Роль перегибов внутренних сонных артерий в возникновении тромбоза мозговых сосудов / Н.В. Верещагин, Г.Я. Левин, В.Г. Степанова. – М.: 1971.
9. Kottke-Marchant, K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis / K. Kottke-Marchant // Arch Pathol Lab Med. – 2002. – Vol. 126. – P.295-304
10. Sirotkina, O. Inherited risk factors for ischemic stroke / O. Sirotkina // 18<sup>th</sup> International Congress on Thrombosis, Slovenia, Ljubljana, June 20-24, 2004. – P. 103



## **THROMBOSIS RISK FACTORS AND PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL TORTUOSITY OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES**

**S.M.Tuarsheva**  
**E.G.Klocheva**  
**V.V.Goldobin**

*St. Petersburg State  
medical academy  
named after I.I.Mechnikov*

*e-mail: tuarshevasveta@mail.ru*

The article contains data about parameters of platelet (PLT) homeostasis and the incidence of the genetically determined factors of thrombosis risk in patients with pathological tortuosity of brachiocephalic arteries (PT BCA). There were 51 patient with PT BCA aged 27-70 without ischemic foci into the brain. Control group included 33 persons of similar age without PT BCA. The neurological examination, routine laboratory evaluation, flow cytometry of GP IIb/IIIa, P-selectin and GPIIb $\alpha$  expression on the PLT surface, molecular genetic investigation of genetically determined factors of thrombosis risk, brain MRI, MR angiography and duplex scanning of brachiocephalic arteries were performed in all the persons. PT BCA leads to blood flow turbulence due to pressure changes on external and internal walls of vascular curvature, which results in platelet activation. The mostly sensitive parameter of platelet activation was P-selectin. The PT BCA in our patients was often associated with genetically determined factors of thrombophilia.

Keywords: pathological tortuosity of brachiocephalic arteries, platelet hemostasis, genetically determined factors of thrombosis risk.