

**Токлуева Лана Руслановна**

**Сравнительная оценка клинических, биохимических и функциональных параметров у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек сонных артерий**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2016**

Работа выполнена в отделе возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
чл.-корр. РАН

**Бойцов Сергей Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

Заведующий первичным сосудистым  
отделением ГБУЗ «Городская  
клиническая больница № 51 Департамента  
здравоохранения г. Москвы»,  
д.м.н., профессор

**Затейщиков Дмитрий Александрович**

Профессор кафедры госпитальной терапии №2  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент

**Арабидзе Григорий Гурамович**

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017г. в \_\_\_\_ часов \_\_\_\_ мин на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3) и на сайте: [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГХС – гиперхолестеринемия

ГКБ – городская клиническая больница

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КПГ – конечный продукт гликирования

КЭЭ – каротидная эндартерэктомия

Лп(а) – липопротеин(а)

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСА – наружная сонная артерия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ОХС – общий холестерин

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СРБ – С-реактивный белок

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторные ишемические атаки

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональный класс

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеина высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеина низкой плотности

ЭКГ – электрокардиограмма

AGE – advanced glycation endproducts

АС – коэффициент растяжимости

AI – индекс аугментации отраженной волны, измеренный в каротидной артерии

Aix – индекс аугментации отраженной волны, измеренный в аорте

$\beta$  – индекс жесткости

CD – трансмембранный гликопротеин

E<sub>p</sub> – модуль упругости Петерсона

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

ICAM – молекула клеточной адгезии

IL – интерлейкин

MMP – матриксная металлопротеиназа

PWV $\beta$  – локальная скорость пульсовой волны, измеренная в каротидной артерии

RAGE – receptor for advanced glycation end products

TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназ

TNF – фактор некроза опухоли

TGF – трансформирующий ростовой фактор

VCAM – васкулярная молекула клеточной адгезии

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 17 млн. человек. Одной из наиболее распространенных патологий сердечно-сосудистой системы является атеросклероз, который лежит в основе развития ишемической болезни сердца и мозгового инсульта, обуславливающих до 90% смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

К наиболее распространенному проявлению данного патологического процесса следует отнести атеросклероз каротидных артерий, являющийся одним из ведущих факторов риска развития ОНМК.

Существующие методы оценки стабильности АСБ: УЗИ, МРТ высокого разрешения и компьютерная томография являются достаточно информативными для определения нестабильности и косвенной оценки состояния АСБ. Так, ультразвуковое сканирование сосудов шеи позволяет с высокой точностью определить распространенность атеросклеротического поражения, степень сужения сосудов, структуру и протяженность АСБ. Применение КТ и МРТ дает возможность уточнить эти данные.

В то же время на развитие нестабильной АСБ могут оказывать влияние ряд взаимосвязанных процессов, протекающих на клеточном и молекулярном уровнях, которые трудно оценить с использованием только неинвазивных методов исследования (Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA ). Поэтому наиболее точные данные можно получить лишь после проведения КЭЭ с последующим цитологическим и гистологическим исследованием удаленной АСБ. При этом заключение о ее нестабильности делается на основании наличия изъязвления, тромбов, кальцификации, кровоизлияния внутри бляшки, состояния фиброзной покрышки, липидного ядра и др.

Особое значение оценка состояния бляшки играет у асимптомных больных без развития ОНМК с наличием нестабильной или стабильной гемодинамически значимой (65-90%) АСБ в сонных артериях. Поэтому весьма важным представляется изучение и сопоставление клинических данных, доступных к оценке морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы, параметров липидного обмена и маркеров воспаления у пациентов с различными типами АСБ, используя доступные в рутинной клинической практике неинвазивные методы оценки АСБ.

**Цель исследования:** Сопоставить клинические характеристики, параметры липидного обмена, маркеры клеточного и гуморального воспаления, показатели жесткости артериальной стенки у асимптомных в отношении ОНМК больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых (65–90%) АСБ в сонных артериях, и оценить точность диагностики повреждения покрышки методами УЗИ, МРТ и ПЭТ в сопоставлении с морфологией АСБ.

**Задачи исследования:**

1. Оценить гистохимическими методами стабильность АСБ полученных в ходе КЭЭ, у асимптомных в отношении ОНМК больных. Определить наличие повреждения целостности покрышки нестабильных АСБ.

2. Сравнить клинические характеристики, параметры липидного обмена, маркеры клеточного и гуморального воспаления у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных АСБ.

3. Сравнить показатели региональной и локальной жесткости артериальной стенки у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных АСБ.

4. Оценить точность диагностики повреждения покрышки методами УЗИ, МРТ и ПЭТ в сопоставлении с морфологией АСБ.

**Научная новизна.** Показана частота выявления поврежденных покрышек нестабильных АСБ у асимптомных в отношении ОНМК больных с гемодинамически значимыми (65–90%) АСБ сонных артерий.

Показано, что больные с нестабильными АСБ с поврежденными и неповрежденными покрышками не различаются по параметрам липидного обмена и показателям локальной жесткости артерий, но различаются по содержанию субпопуляций Т-лимфоцитов.

Показана ценность метода МРТ, обладающего наиболее высокой чувствительностью в оценке нестабильности АСБ, в отличие от УЗИ и ПЭТ.

**Практическая значимость.** Оценка уровня субпопуляций Т-лимфоцитов крови дает возможность косвенного определения состояния покрышки нестабильных АСБ у асимптомных пациентов с каротидным атеросклерозом.

Среди доступных в рутинной клинической практике методов неинвазивной оценки состояния АСБ сонных артерий наиболее информативным является МРТ и УЗДС.

**Внедрение.** Результаты внедрены в научную и практическую работу лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

**Апробация диссертации.** Результаты доложены на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России по апробации кандидатских диссертаций 15.01.2016, Протокол № 28. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 статьи – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Тезисы на международных и российских конгрессах и съездах, в т. ч. один устный доклад (Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии», Москва, 2012).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 93 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который содержит 17 отечественных и 152 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 6 рисунками.

### **Материалы и методы исследования**

Работа была выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (далее: Кардиологический центр). В исследование последовательно включались пациенты, обратившиеся в Кардиологический центр для обследования и лечения в период с 2010 - 2012 гг; пациентов, направленных из Диагностического диспансера № 4 и 119 ГKB. Перед исследованием все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследовании участвовали 53 пациента с выраженным каротидным атеросклерозом.

Критериями включения в исследование были:

- наличие стеноза > 70–90% просвета сосуда по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий;
- наличие стеноза > 65–90% просвета по данным МСКТ и МРТ;
- КЭЭ, выполненная в течение месяца после обследования в связи с наличием указанного стеноза;
- отсутствие указаний на перенесенное ОНМК;
- наличие показаний для КЭЭ.

Критерия исключения:

- ипсилатеральная КЭЭ в анамнезе;
- ОНМК/ТИА в анамнезе;
- высокий риск эмболического инсульта (напр., фибрилляция предсердия)
- наличие онкологических заболеваний, хронической сердечной недостаточности II–IV ФК, неконтролируемой АГ, хронической болезни почек III–V стадий, дыхательной недостаточности II–III стадии, хронической печеночной недостаточности, психических заболеваний;
- ожидаемый высокий риск послеоперационных осложнений;
- отказ пациента принять участие в исследовании.

Перед операцией всем пациентам было выполнено комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее в себя:

Сбор клиничко-анамнестических данных с подробным выяснением жалоб и наличия факторов риска развития атеросклероза.

Лабораторные исследования:

- общий и биохимический анализы крови, включающие оценку уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, липопротеина (а), триглицеридов, глюкозы и С-реактивного белка;
- определение уровня цитокинов: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TGF-b, MMP и их TIMP: MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, sVCAM, КПП (RAGE, AGE) и субпопуляций Т-лимфоцитов в крови.

Инструментальные исследования:

- оценка показателей локальной и регионарной жесткости, скорости распространения пульсовой волны;
- оценка состояния АСБ при помощи:
  - УЗДС брахиоцефальных артерий: степень стеноза, наличие гипоехогенности, неровности контуров, кровоизлияний в бляшку;
  - МСКТ брахиоцефальных артерий: степень стеноза, кальциевый индекс;
  - МРТ брахиоцефальных артерий - наличие внутривенных кровоизлияний, кальцификация, состояние фиброзной покрышки;
  - ПЭТ брахиоцефальных артерий - оценка воспалительного процесса.

Во время каротидной КЭЭ проводился забор биологического материала удаленной бляшки с последующим детальным гистологическим изучением. Фрагменты сонных артерий, полученные в ходе КЭЭ, вскрывали и вырезали участки с признаками липофиброзной и фиброзной АСБ, а также осложненных поражений.

### ***Сбор клинико-anamнестических данных***

В ходе работы тщательно анализировали истории болезни пациентов, включенных в исследование. Оценивалось наличие факторов риска развития атеросклероза. Подробно выяснялось наличие или отсутствие жалоб пациентов на головные боли, головокружения, снижение памяти, слуха, концентрации внимания. Обращалось внимание на наличие показаний для КЭЭ: ТИА, сужение просвета сонных артерий  $> 70\%$ , а также отсутствие противопоказаний к операции, инсульт или инфаркт в течение последнего года, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность).

Для участия в исследовании отбирались асимптомные пациенты с отсутствием каких-либо жалоб, а также с отсутствием ТИА или ОНМК в последние полгода перед включением в исследование, нестабильной стенокардии, тяжелой АГ, у которых отмечалось выраженное сужение просвета сонных артерий  $> 70\%$  по данным УЗДС.

### ***Лабораторные исследования***

Дестабилизация АСБ опосредуется активизацией процессов воспаления, а также нарушением углеводного и жирового обменов. Воспалительный процесс при атерогенезе сопровождается деградацией внеклеточного матрикса. В связи с этим в нашей работе была проведена оценка маркеров воспаления, углеводного и липидного профиля, конечных продуктов гликирования, а также матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.

### ***Гуморальные маркеры воспаления***

Для оценки гуморальных маркеров про- и противовоспалительных процессов, а также липидного профиля каждому пациенту проводили общий и биохимический анализы крови с оценкой уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, С-реактивного белка, холестерина,



липопротеинов высокой и низкой плотности, липопротеина (а), триглицеридов и глюкозы.

Помимо общего и биохимического анализов крови пациентам в рамках оценки гуморальных факторов воспаления проводилось исследование уровня про- IL-1b, IL-6, TGF-b и противовоспалительных IL-4, IL-10 цитокинов

#### *Клеточные маркеры воспаления*

Для оценки клеточных маркеров воспаления использовали лимфоциты, выделенные из периферической крови пациентов.

В ходе работы определяли уровень:

- Т-хелперов поверхностного маркера CD3+/CD4+, участвующих в индукции воспаления, активации антибактериальных свойств макрофагов, активации фибробластов соединительной ткани и синтезе в них коллагена;

- цитотоксических Т-лимфоцитов поверхностного маркера CD3+/CD8+, и Т-НК-клеток поверхностного маркера CD3/16/56+, оказывающих цитотоксическое действие на чужеродные клетки, измененные клетки и клетки, инфицированные вирусами;

- активированных Т-лимфоцитов поверхностного маркера CD3/HLA-DR+, количество которых повышается с усилением остроты воспалительной реакции;

- В-клеток поверхностного маркера CD19, продуцирующие интерлейкин-12, который активирует НК-клетки и Th0-клетки.

- ICAM 3, поверхностного маркера CD50, обладающие проангиогенными свойствами;

- Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецептор апоптоза поверхностный маркер CD3+CD95+, и обладающие проапоптотическими свойствами;

- Т-регуляторных клеток, экспрессирующих рецептор к IL-2 поверхностный маркер CD3+CD25+, и отвечающие за регуляцию функции Т-эффекторных клеток. Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток.

Также определялся иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8).

#### *MMPs и TIMP*

В работе оценили уровень ряда MMPs и их TIMP.

Определение уровня MMP-2 и MMP-9, а также их ингибиторов: TIMP-1 и TIMP-2.

#### *КПГ*

Для анализа использовалась сыворотка крови пациентов, которая до проведения исследования хранилась в морозильной камере при -60°C. Для определения уровня в крови AGE и RAGE использовали микропланшетный фотометр Sunrise, промыватель Columbus фирмы Tecan, наборы ИФА: AGE (USCN), RAGE (R&D).

### ***Инструментальные методы***

#### ***УЗИ состояния АСБ***

Для УЗИ сонных артерий у всех пациентов использовали аппарат PHILIPS iU22 (Нидерланды) с линейным датчиком УЗ разрешения 17-5 МГц. Каротидные артерии были исследованы с обеих сторон на протяжении всей общей сонной артерии, бифуркации общей сонной артерии и внутренней сонной артерии передним и латеральным доступами в области максимального сужения АСБ просвета сосуда. При этом оценивали степень стеноза, наличие гипоэхогенности, неровности контуров, кровоизлияний в бляшку.

Помимо степени стеноза определяли также ультразвуковую структуру АСБ. Существуют 4 УЗ-типа АСБ: - Гомогенные гипоэхогенные, или «мягкие»; - Гетерогенные с преобладанием гипоэхогенного компонента;

- Гетерогенные с преобладанием гиперэхогенного компонента; - Гомогенные гиперэхогенные, или «плотные» бляшки. Также оценивалась распространённость бляшки. АСБ оценивали по их эхоплотности, как гомогенные или гетерогенные.

***Определение параметров локальной жесткости каротидных артерий.*** Показатели локальной жесткости каротидных артерий измеряли во время дуплексного сканирования с помощью технологии эхо-треккинг (AlokaProsoundAlpha7, Япония). В результате исследования получали автоматически рассчитанные показатели локальной жесткости каротидных артерий:  $\beta$ , AC, Er, PWV $\beta$  и AI на участке каротидных артерий.

#### ***Определение СПВкф волны и отраженной волны в аорте.***

Для измерения СРПВкф использовали метод аппланационной тонометрии для получения пульсовых волн каротидной и феморальной артерий. Эта методика автоматически вычисляет СРПВкф как отношение расстояния между двумя точками регистрации и времени запаздывания прихода волны, которое определяется путем «привязки» пульсовых волн к зубцу R электрокардиограммы. Исследование проводили на приборе SphygmoCor (AtCor, Сидней, Австралия) на основании рекомендаций Консенсуса экспертов по артериальной жесткости (2006).

#### ***Оценка состояния АСБ при помощи ПЭТ***

Использование метода ПЭТ основано на особенностях включения радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, в изменённую сосудистую стенку при атеросклерозе.

#### ***Оценка состояния АСБ при помощи МРТ***

МР-ангиография сонных артерий. МРТ головного мозга выполнялась в T1-, T2-, Flair-взвешенных режимах в аксиальных, сагиттальных и фронтальных плоскостях, срезами по 2-5 мм. Оценивались наличие очаговых повреждений головного мозга в бассейнах средних мозговых артерий, а также степень стенозирования ВСА АСБ, локализация и степень накопления контраста-парамагнетика в области бляшки.

### ***Гистологическая оценка состояния АСБ***

Фрагменты сонных артерий, полученные в ходе операций эндартерэктомии, вскрывали и вырезали участки с признаками липофиброзной и фиброзной АСБ, а также осложненных поражений. Вырезанные сегменты помещали в гель для замораживания (O.C.T. Compaund, Tissue-Tek®) и замораживали в жидком азоте. В процессе приготовления срезов операционный материал оценивали макроскопически и подразделяли атеросклеротические поражения на несколько типов, опираясь на классификацию Американской ассоциации сердца, впервые предложенную Н. Stary в 1995.

Целью исследования морфологии каротидной АСБ были:

- оценка размера липидного ядра и состояния фиброзной покрышки;
- анализ содержания в бляшке макрофагов, пенистых клеток, гладкомышечных клеток, коллагена, кальция;
- определение наличия тромбов и кровоизлияний в бляшку, для определения таких признаков нестабильности как изъязвление, тромб, кальцификация, внутрибляшечное кровоизлияние, состояние фиброзной покрышки, липидного ядра и демаркационное воспаление.

По результатам проведенного гистологического исследования пациенты были разделены на группы с наличием стабильных и нестабильных АСБ. К нестабильным АСБ были отнесены атероматозные АСБ с толщиной капсулы < 65 мкм (тип Va по классификации Американской ассоциации сердца).

В группу стабильных АСБ были отнесены фиброзные бляшки с толщиной капсулы  $\geq 65$  мкм. Тип Vc по классификации Американской ассоциации сердца).

Гистологическая оценка состояния АСБ была принята в качестве «золотого стандарта» оценки АСБ, данные которой в ходе настоящего исследования сравнивались с данными о состоянии АСБ, полученными методами УЗДС, МРТ и ПЭТ.

### ***Статистическая обработка данных***

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы STATISTICA 8.0 с использованием критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для количественных признаков в случае нормального распределения достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц 2×2. Для исследования зависимости признаков в таблицах сопряженности 2×2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, в таблицах сопряженности 2×3 – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Уровень значимости был принят как  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Результаты изучения анамнестических данных и результаты гистологической оценки АСБ.*

В общей сложности в исследование вошли 53 пациента. Средний возраст пациентов составил  $64,96 \pm 7,94$  лет. 64,7% (n = 33) были мужчины, 37,7% (n = 20) – женщины.

Основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у исследуемых пациентов представлены в таблице 1. Курение отмечалось у подавляющего большинства мужчин, вовлеченных в исследование, и почти у половины женщин - 75,7% и 40,0% соответственно,  $p = 0,005$ . Ожирение встречалось почти с одинаковой частотой вне зависимости от пола.

Таблица 1

Характеристика пациентов, вовлеченных в исследование

Показатель	Мужчины (n = 33)	Женщины (n = 20)	p
Курение, %	75,7 (n = 25)	40,0 (n = 8)	0,005
Ожирение, %	45,4 (n = 15)	55,0 (n = 11)	0,577
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4 (25,1–30,3)	28,4 (25,7–31,2)	0,738

Данные гистологического исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2

Гистологическая характеристика АСБ

Пациенты, n (%)	Всего АСБ – 53 (100)		
	Стабильные АСБ	Нестабильные АСБ	
	7 (13,2)	46 (86,8)	
		С целой покрышкой	
		С поврежденной покрышкой	
		21 (39,6)	25 (47,2)

С учетом фактора нестабильности АСБ все пациенты были разделены на две группы – со стабильными и нестабильными АСБ сонных артерий. Поскольку разница в численности групп со стабильными и нестабильными АСБ оказалась значительной, дальнейшего сравнения между этими группами не проводилось.

Внутри группы пациентов с нестабильными бляшками были выделены подгруппы пациентов с нестабильными АСБ и целой покрышкой (n = 21; 46%) и нестабильными АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25; 54%). Обе группы были сопоставимы по возрастному и половому составу (таблица 3).

Таблица 3

Половой состав пациентов с нестабильными бляшками с целой и поврежденной покрышкой

	АСБ с целой покрышкой (n = 21)	АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	Р
Муж	52,4% (11)	72% (18)	0,12
Жен	47,6 (10)	28% (7)	0,21

*Клинические характеристики пациентов и параметры липидного обмена в группах с различными типами АСБ*

Таблица 4

Сравнительная характеристика гемодинамических и лабораторных показателей пациентов с нестабильными бляшками с целой и поврежденной покрышкой

Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	р
Возраст, лет	66,3 ± 8	63,9 ± 7,7	0,84
ЧСС, уд/мин	63,0 ± 4,6	62,5 ± 5,7	0,75
Нв, г/л	137,8 ± 11,5	141,8 ± 13,6	0,28
Эр, x10 <sup>12</sup> /л	4,65 ± 0,46	4,4 ± 0,45	0,69
Нт, %	40,6 ± 3,3	41,7 ± 3,7	0,28
Л x10 <sup>9</sup> /л	7,45 ± 1,9	7,2 ± 1,74	0,61
СОЭ, мм/час	20,8 ± 12,6	19,5 ± 13,7	0,73
ХС, ммоль/л	4,7 ± 1,36	4,47 ± 1,05	0,5
ЛВП, ммоль/л	1,12 ± 0,38	1,5 ± 1,0	0,39
ЛНП, ммоль/л	2,8 ± 1,13	2,5 ± 0,8	0,28
ТГ, ммоль/л	1,49 ± 0,6	1,82 ± 0,88	0,15
Креатинин	75,1 ± 13,7	85,2 ± 22,2	0,07
Глюкоза, ммоль/л	6,5 ± 1,6	6,07 ± 1,07	0,15
СРБ, мг/л	2,6 ± 0,8	0,27 ± 1,2	0,22
ЛП(а), ммоль/л	36,9 ± 3,45	24,9 ± 9,9	0,82

При оценке сопутствующей сердечно-сосудистой патологии достоверных различий между группами не выявлено.

Таблица 5

Сердечно-сосудистая патология у пациентов с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой

	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
<b>АГ</b>			
Наличие	100% (21)	88,0% (22)	0,239
Отсутствие	0,00	18,0% (3)	
<b>ИБС</b>			
Наличие	52,4% (11)	68% (17)	0,367
Отсутствие	47,6% (10)	32% (8)	
<b>ИМ</b>			
Наличие	28,6% (6)	28,0% (7)	1,0
Отсутствие	71,4% (15)	72,0% (18)	
<b>АКШ/ТБКА</b>			
Отсутствие	4,8% (1)	8,0% (2)	0,623
АКШ	28,5% (6)	28,0% (7)	
ТБКА	66,7 (14)	64,0% (16)	
<b>СБ</b>			
Отсутствие	4,8% (1)	8% (2)	0,521
СД 1 типа	33,3% (7)	20% (5)	
СД 2 типа	61,9% (13)	72% (18)	

***Результаты иммунологического исследования в группах с различными типами АСБ***

При сравнении содержания СРБ, цитокинов и ММР в группах с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой статистически значимые различия отсутствовали (таблица 6).

Статистически достоверные различия в уровне КПП, ММР и их ТИМР, цитокинов и их молекул адгезии у пациентов с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой также отсутствовали.

Уровень субпопуляций Т-лимфоцитов существенно различался между исследуемыми подгруппами.

Таблица 6

Уровень СРБ, цитокинов и матриксных ММР в группах с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой

Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
<b>вчСРБ</b>	3,31 ± 2,37	36,22 ± 142,38	0,41
Цитокины и молекулы адгезии			
<b>IL-1β</b>	1,68 ± 1,82	0,28 ± 0,61	<b>0,08</b>
<b>IL-4</b>	0,81 ± 2,18	0,70 ± 2,47	0,89
<b>IL-6</b>	1,33 ± 1,73	1,75 ± 2,85	0,64
<b>IL-10</b>	1,75 ± 1,00	2,81 ± 1,00	<b>0,08</b>
<b>TGF-β</b>	15273,22 ± 9281,97	13259,72 ± 9917,70	0,59
<b>TNF-α</b>	22,56 ± 4,25	24,59 ± 4,69	0,35
<b>sVCAM</b>	672,25 ± 292,28	586,37 ± 379,53	0,52
ММР и TIMP			
<b>MMP-2</b>	180,77 ± 29,10	190,50 ± 37,74	0,46
<b>MMP-9</b>	605,12 ± 338,75	703,27 ± 326,25	0,40
<b>TIMP 1</b>	464,54 ± 80,87	494,43 ± 84,47	0,35
<b>TIMP 2</b>	84,74 ± 14,77	81,12 ± 11,27	0,55

Таблица 7

Содержание КППГ в группах с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой

Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
RAGE	802,83 ± 333,14	794,22 ± 193,73	0,95
AGE	0,07 ± 0,16	0,00 ± 0,00	0,22

Таблица 8

Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов в группах со стабильными АСБ и нестабильными АСБ с поврежденной покрышкой

Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
CD3+	70,05 ± 9,81	74,78 ± 5,76	0,11
CD3+CD4+	45,39 ± 10,97	48,28 ± 9,82	0,46
CD3+CD8+	23,10 ± 11,12	24,65 ± 6,70	0,64
CD3+CD(16+56)	8,68 ± 5,40	8,46 ± 4,92	0,91
CD3-CD(16+56)	19,56 ± 8,33	12,65 ± 5,33	<b>0,01</b>
CD19+	7,65 ± 2,91	10,95 ± 4,35	<b>0,03</b>
CD3+CD25+	4,58 ± 1,02	3,74 ± 1,09	<b>0,05</b>
CD4+CD25+	4,25 ± 0,94	3,33 ± 0,95	<b>0,02</b>
CD50+	99,86 ± 0,20	99,59 ± 0,66	<b>0,20</b>
CD3+CD50+	69,02 ± 10,27	74,94 ± 5,48	<b>0,05</b>
CD3+HLA-DR+	6,83 ± 4,95	5,56 ± 2,86	<b>0,38</b>
CD3-HLA-DR+	9,91 ± 3,89	13,04 ± 4,11	<b>0,05</b>
CD3+CD95+	31,10 ± 8,52	36,44 ± 10,12	<b>0,15</b>
CD4/CD8	3,12 ± 2,99	2,22 ± 1,12	<b>0,25</b>

Таблица 9

Показатели ЧСС и АД в группах с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой

Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
САД, мм. рт. ст.	145,22 ± 25,03	132,10 ± 15,00	<b>0,04</b>
ДАД, мм. рт. ст.	83,00 ± 11,03	76,50 ± 8,41	0,09
ср АД, мм. рт. ст.	159,07 ± 21,97	146,03 ± 14,93	0,07
ЧСС, уд/мин	63,56 ± 8,56	63,00 ± 8,03	0,87

**Результаты исследования показателей гемодинамики и жесткости сосудов**

САД у пациентов с нестабильными АСБ и целой покрышкой было достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными АСБ и поврежденной покрышкой - 145,22 ± 25,03 vs 132,10 ± 15,00, (p = 0,04)



При сравнении показателей сосудистой жесткости достоверных различий не выявлено (таблица 10).

Таблица 10

Показатели локальной сосудистой жесткости в группах нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрышкой

Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
Жестк АСС	10,91 ± 3,27	10,83 ± 3,53	0,95
Ер АСС, кПа	164,87 ± 68,34	147,61 ± 54,44	0,47
АС АСС, мм <sup>2</sup> /кПа	0,79 ± 0,33	0,84 ± 0,37	0,72
Показатель	Нестабильная АСБ с целой покрышкой (n = 21)	Нестабильная АСБ с поврежденной покрышкой (n = 25)	p
Жестк АСС	10,91 ± 3,27	10,83 ± 3,53	0,95
Ер АСС, кПа	164,87 ± 68,34	147,61 ± 54,44	0,47
АС АСС, мм <sup>2</sup> /кПа	0,79 ± 0,33	0,84 ± 0,37	0,72
Аi АСС	21,03 ± 9,89	21,10 ± 6,88	0,98
PWV АСС, м/с	7,50 ± 1,37	7,17 ± 1,30	0,53
Жестк. АСБ	24,06 ± 7,23	29,31 ± 17,30	0,45
Ер АСБ, кПа	355,96 ± 157,07	344,92 ± 147,60	0,87
АС АСБ, мм <sup>2</sup> /кПа	0,26 ± 0,16	0,29 ± 0,17	0,69
АI АСБ	24,96 ± 10,38	20,98 ± 9,91	0,39
PWV АСБ, м/с	11,07 ± 2,34	11,48 ± 3,30	0,77
Жестк АСБ прокс	11,04 ± 5,93	6,69 ± 3,10	0,13
Ер АСБ прокс, кПа	142,58 ± 76,02	83,21 ± 36,94	0,10
АС АСБ прокс, мм <sup>2</sup> /кПа	0,11 ± 0,06	0,21 ± 0,15	0,22
АI АСБ прокс.	28,29 ± 13,17	24,61 ± 10,10	0,61
PWV АСБ прокс., м/с	7,04 ± 1,92	5,27 ± 1,30	0,09
Жестк АСi дист	16,05 ± 9,25	16,96 ± 4,78	0,83
Ер АСi дист, кПа	216,50 ± 118,62	238,71 ± 89,08	0,73
АС АСi дист мм <sup>2</sup> /кПа	0,27 ± 0,15	0,34 ± 0,23	0,59
АI АСi дист	20,74 ± 8,81	12,26 ± 10,18	0,19
PWV Асi дист, м/с	8,65 ± 2,49	9,11 ± 1,83	0,72

***Сравнительная оценка чувствительности и специфичности различных лучевых методов оценки состояния АСБ***

Чувствительность УЗ-оценки наличия повреждений покрышки АСБ составила 72,0% для АСБ с целой покрышкой и 95,0% для АСБ с поврежденной покрышкой, а специфичность – 65,0% и 86,0% соответственно.

Чувствительность МРТ-оценки наличия повреждений покрышки АСБ составила 94,0% для АСБ с целой покрышкой и 99,0% для АСБ с поврежденной покрышкой, а специфичность – 95,0% и 90,0% соответственно (таблица 11).

Таблица 11

Показатели чувствительности и специфичности МРТ оценки состояния покрышки АСБ

	<b>Чувствительность (95%-й ДИ)</b>	<b>Специфичность (95%-й ДИ)</b>
<b>Целая покрышка</b>	0,94 (0,51–1)	0,95 (0,79–1)
<b>Поврежденная покрышка</b>	0,99 (0,32–1)	0,69 (0,69–0,98)

Таблица 12

Показатели чувствительности и специфичности ПЭТ оценки состояния покрышки АСБ

	<b>Чувствительность (95%-й ДИ)</b>	<b>Специфичность (95%-й ДИ)</b>
<b>Целая покрышка</b>	н/р	0,67 (0,24–0,88)
<b>Поврежденная покрышка</b>	0,72 (0,19–0,92)	0,50 (0,2–0,79)

Примечание: н/р – рассчитать не удалось

Таким образом, метод ПЭТ при оценке нестабильных АСБ обладает высокой специфичностью. Однако его чувствительность при оценке нестабильных АСБ с целыми и поврежденными покрышками невысока и ниже, чем у УДЗС и МРТ.

### Обсуждение результатов

В ходе работы были выявлены иммунологические различия и различия в показателях сосудистой жесткости у пациентов с различными типами бляшек: нестабильные АСБ с целой покрывкой и нестабильные АСБ с поврежденной покрывкой.

При сравнении содержания СРБ, цитокинов, ММР и факторов роста в группах нестабильных АСБ с целой и поврежденной покрывкой статистически достоверных различий не выявлено.

В исследовании не удалось показать различий по уровню данных цитокинов у пациентов с различными типами АСБ, что свидетельствует системный уровень IL-6 и IL-10 не отражает активность локального воспалительного процесса в АСБ в полной мере.

Повышенный уровень ICAM-1 у практически здоровых людей является независимым предиктором возникновения у них в последующем инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У пациентов с ИБС повышенные уровни ICAM-1 и VCAM-1 ассоциированы с последующим развитием ССО. При этом уровень VCAM-1 (которая экспрессируется преимущественно на АСБ активированными эндотелиальными и гладкомышечными клетками, является более прогностически значимым по отношению к риску возникновения осложнений с летальным исходом. В качестве еще одного маркера риска возникновения ССО описан Р-селектин.

В представленном нам не удалось выявить взаимосвязь уровня sVCAM и типа АСБ.

Содержание КПГ существенно не различалось в подгруппах пациентов с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрывкой.

Накопление КПГ способствует формированию дисфункции эндотелия, экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и повышению артериальной жесткости, тем самым принимая роль в формировании АСБ. Кроме того, подобные изменения сосудистой стенки под влиянием КПГ приводят к повышению САД с одновременным понижением ДАД. КПГ плазмы принимают участие в ремоделировании сосудистой стенки, независимое от повышенного давления, особенно в ремоделировании, связанном с наличием воспалительных процессов.

В работе не удалось продемонстрировать взаимосвязь уровня КПГ с типом АСБ. Однако у пациентов с нестабильными АСБ с целой и поврежденной покрывкой различались показатели АД и ЧСС.

САД и ДАД у пациентов с нестабильными АСБ и целой покрывкой было достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными АСБ и поврежденной покрывкой ( $p = 0,04$  и  $p = 0,07$ ), что отражает наличие более выраженных изменений сосудистой стенки у пациентов с АСБ и поврежденной покрывкой.

Уровень кластеров дифференцировки также существенно различался между исследуемыми подгруппами.

У пациентов с нестабильными АСБ и целой покрывкой уровень CD3-CD(16+56), CD3+CD25+ и CD4+CD25+ был достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными АСБ и поврежденной покрывкой ( $p = 0,01$ ;

$p = 0,05$  и  $p = 0,02$  соответственно). В то же время уровень CD19+, CD3+CD50+ и CD3-HLA-DR+ в этой группе был достоверно ниже, чем у пациентов с нестабильными АСБ и поврежденной покрышкой ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,05$ ;  $p = 0,05$  соответственно). Поскольку данные кластеры дифференцировки отражают популяцию провоспалительных Т-лимфоцитов, выявление подобной ассоциации кажется логичным, учитывая активную роль процессов воспаления и атерогенеза.

Повышение уровня провоспалительных лимфоцитарных маркеров и снижения противовоспалительных маркеров у пациентов с атеросклерозом, АГ и ожирением и согласуется с выявленной закономерностью. Показатели сосудистой жесткости также существенно отличались. У пациентов с нестабильными АСБ с целой покрышкой скорость пульсовой волны в проксимальной области АСБ была выше, чем у пациентов с нестабильными АСБ с поврежденной покрышкой ( $p = 0,09$ ).

В ходе проделанной работы было показано, что специфичность всех изученных методов - УЗДС, МРТ и ПЭТ, была стопроцентной, однако чувствительность методов была разной. Наиболее высокий показатель чувствительности был у МРТ (95,4%), в то время как методом ПЭТ удавалось выявить чуть более половины нестабильных АСБ сонных артерий - чувствительность метода 58,8%.

Полученные результаты легко объяснимы исходя из возможностей каждого из методов. ПЭТ позволяет оценить активность воспалительных процессов, протекающих в АСБ и косвенно отражающих ее нестабильность. УЗДС позволяет оценить толщину стенки артерии и провести количественный анализ толщины и площади бляшки, а также ее эхогенности. Однако определение отдельных компонентов бляшки и ее характеристик сильно варьирует и затруднено у некоторых групп пациентов, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Наибольшей разрешающей способностью обладает МРТ. Чувствительность МРТ варьирует от 97% до 100%, а специфичность составляет 82–96%. Количественное и качественное определение характеристик тканей с помощью МРТ обладает большой точностью и воспроизводимостью, его результаты во многом совпадают с данными гистологии, относительно структуры некротического липидного ядра, ЭЦМ и фиброзной ткани, что было продемонстрировано в настоящей работе.

## ВЫВОДЫ

1. По данным гистологического исследования у асимптомных пациентов с гемодинамически значимым стенозом 13% атеросклеротических бляшек были стабильными. Среди больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками 46 % имели неповрежденную покрышку, а 54% – поврежденную.

2. Клинические характеристики за исключением уровня систолического артериального давления, показатели регионарной и локальной сосудистой жесткости, параметры липидного обмена и маркеры воспалительного процесса за исключение субпопуляций Т-лимфоцитов в группах пациентов с АСБ с целой и поврежденной покрышкой статистически значимо не различались.

3. При анализе клинических характеристик было показано, что у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками и целой покрышкой уровень систолического артериального давления был достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками и поврежденной покрышкой.

4. У пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками и целой покрышкой уровень CD3-CD16+ CD56+, CD3+CD25+ и CD4+CD25+ клеток был достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками и поврежденной покрышкой. Уровень CD19+, CD3+CD50+ и CD3-HLA-DR+ клеток в этой группе был достоверно ниже, чем у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками и поврежденной покрышкой ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,05$ ;  $p = 0,05$  соотв.).

5. При оценке состояния покрышки атеросклеротических бляшек каротидных артерий наибольшей чувствительностью обладают магнитно-резонансная томография и ультразвуковое дуплексное сканирование (99% и 95%, соответственно). Наибольшей специфичностью обладает метод ультразвукового дуплексного сканирования (86%). Для методов магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии специфичность составила 69% и 50%, соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с выраженным каротидным атеросклерозом для оценки состояния покрышки атеросклеротических бляшек рекомендовано проводить исследование МРТ и УЗДС, так как эти методы обладают более высокой диагностической способностью.

2. У больных с выраженным атеросклерозом сонных артерий исследование уровня субпопуляции Т лимфоцитов позволяет определить наличие воспалительного компонента и вероятность нарушения целостности атеросклеротической бляшки.

## СПИСОК РАБОТ НАУЧНЫХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Токлуева, Л. Р.** Сравнительная характеристика результатов инструментальных методов исследования и гистохимического анализа каротидной атеросклеротической бляшки у асимптомных больных с выраженным атеросклерозом / Л. Р. Токлуева, Т. В. Балахонова, В. С. Шишкина, Т. В. Ваховская, Е. Ю. Страздень, М. А. Шария, М. М. Лукьянов, М. С. Рудас, Н. В. Радюхина, Э. М. Тарарак, С. А. Бойцов // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** – 2012. – № 6. – С. 70–76.

2. Шишкина, В. С. Сопоставление морфологических особенностей атеросклеротических бляшек сонных артерий и клиника инструментальных данных у симптомных и асимптомных пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом / В. С. Шишкина, **Л. Р. Токлуева**, С. В. Каширина, Н. В. Радюхина, О. П. Ильинская, В. В. Ахметов, И. П. Михайлов, А. В. Троицкий, Т. В. Балахонова, Е. Ю. Страздень, М. А. Шария, М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов, Э. М. Тарарак // **Кардиология.** – 2013. – № 4. – С. 25–31.

3. **Токлуева, Л. Р.** Возможности инструментальных методов диагностики нестабильных атеросклеротических бляшек каротидных артерий / Л. Р. Токлуева, Т. В. Балахонова, Е. Ю. Страздень, М. А. Шария, М. М. Лукьянов, Н. В. Радюхина, В. С. Шишкина, Э. М. Тарарак, С. А. Бойцов // **Ангиология и сосудистая хирургия.** – 2013. – № 3. – С. 37–43.

4. **Токлуева, Л. Р.** Оценка морфо-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы и параметров липидного обмена у больных с выраженным каротидным атеросклерозом / Л. Р. Токлуева, Т. В. Балахонова, В. С. Шишкина, Т. В. Ваховская, Е. Ю. Страздень, М. А. Шария, М. М. Лукьянов, М. С. Рудас, Н. В. Радюхина, Э. М. Тарарак, С. А. Бойцов // **Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 11–15 апреля 2011 г.).** – М., 2011.

5. **Toklueva, L. R.** Atherosclerotic plaque evaluation based on the results of ultrasound duplex scanning (DS), multispectral resonance imaging (MRI), multispiral computed tomography (MSCT) and histochemical analysis in asymptomatic patients with marked carotid atherosclerosis / L. R. Toklueva, T. V. Balakhonova, E. Yu. Strazden, M. M. Loukyanov, S. A. Boytsov // **Abstract, Artery.** – Paris, 2011. – P. 198.