

Клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза сонных артерий

М.М. Танашян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская, Л.Н. Максюткина, А.А. Раскуражев
Федеральное Государственное бюджетное учреждение
Научный центр неврологии РАМН

Резюме. В статье проанализированы клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза сонных артерий. Отмечается, что прогрессирование стеноза в артериях закономерно и относится к одному из основных факторов риска развития инсульта. Вероятность прогрессирования стеноза возрастает со временем от момента первого выявления атеросклеротического поражения и составляет примерно около 10% в год у каждого пятого больного. Этот факт подчеркивает важность динамического наблюдения за выявленной патологией сонных и позвоночных артерий и, необходимости проведения скринингового ультразвукового обследования всем таким пациентам старше 45 лет вне зависимости от наличия или отсутствия у них неврологических и других симптомов.

Ключевые слова: клинико-морфологические и биохимические маркеры, атеросклероз, сонные артерии, позвоночные артерии, ультразвуковое обследование.

Высокий процент инвалидизации и смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) обуславливает чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов этой патологии. Ведущую, а в ряде случаев, решающую роль в реализации ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), играет атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, особенно сонных артерий [1, 2]. Многогранность и многоплановость патогенетических моментов развития и прогрессирования церебрального атеросклероза как основной и ведущей причины развития ишемических поражений мозга диктует необходимость изучения различных аспектов этой проблемы – от структурно-морфологических изменений сосудов и вещества мозга до различных характеристик крови (биохимических, липидологических, конформационных, гемостатических).

При стенозах сонных артерий генез развития НМК рассматривается, главным образом, в рамках двух патогенетических моделей: гемодинамической модели и модели артерио-артериальной эмболии из атеротромботических бляшек [2, 3]. Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии приводит к снижению перфузионного давления выше уровня её поражения и, как следствие этого,

снижению перфузионного давления в ветвях ВСА. При стенозах любой степени НМК могут возникать по механизму артерио-артериальной эмболии. В этом случае клиническое значение имеет изъязвление и/или разрыв бляшки и развитие тромбоза просвета сосуда над бляшкой. Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, проявляющийся в виде повреждающего локального воздействия потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций.

Этапы эволюции атеросклеротической бляшки ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, хотя это состояние правильнее определить как «эндотелиопатия», поскольку речь идет не только и не столько о функциональных, но и о значительных структурных повреждениях клеток. Дисфункция эндотелия, согласно наиболее современной гипотезе, развивается вследствие хронического его повреждения, что приводит к адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою и их агрегации, высвобождению факторов роста, способствующих миграции гладкомышечных клеток из медиа в интиму, с образованием фиброзных бляшек.

Широкое внедрение новейших методов нейровизуализации, в том числе ультразвуковых исследо-

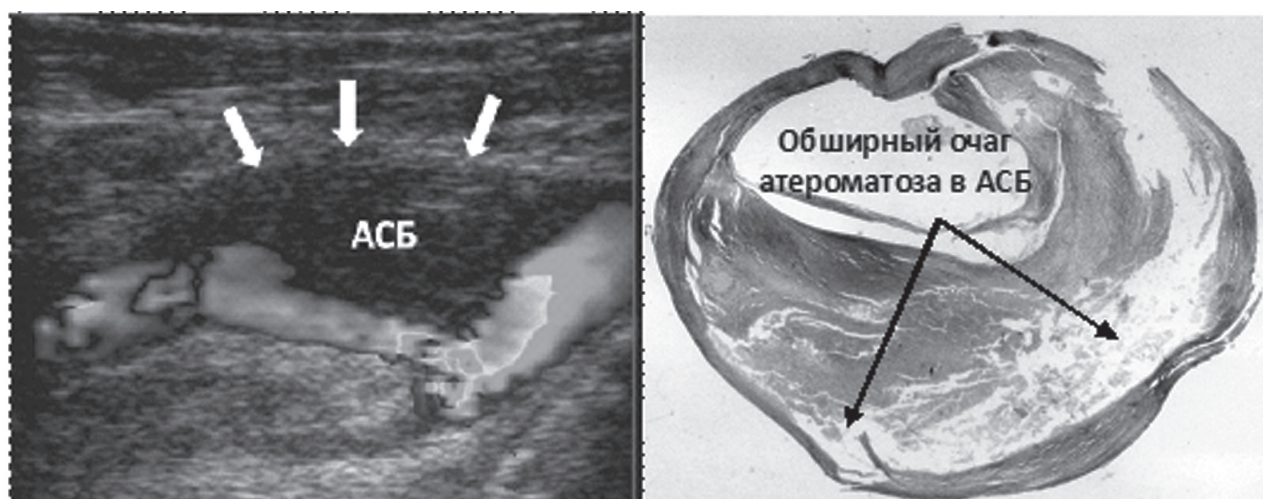


Рисунок 1 Ультразвуковая и морфологическая характеристика гипозоногенной («мягкой») АСБ

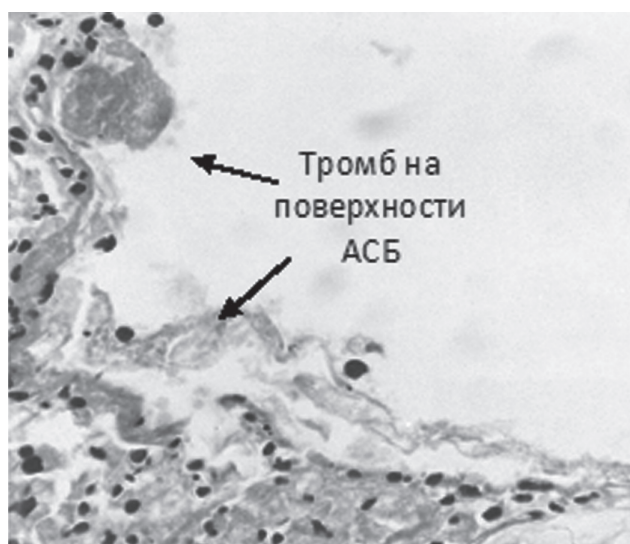


Рисунок 2 Тромботические массы (эмбологенный материал) на поверхности АСБ

ваний, позволило увеличить степень выявляемости атеросклеротического процесса в сосудах мозга, в том числе и клинически асимптомного.

В проведенных в НЦН РАМН исследованиях были выделены морфологические особенности атеросклеротической бляшки (АСБ), которые могут иметь значение в повышении риска развития инсульта. Это её величина (т.е. степень стеноза), состояние поверхности (гладкая или с изъязвлениями), гистологическая структура (отложения липидов и атероматозных масс, фиброз, обызвествления, геморрагии) [4]. По результатам морфологических исследований биоптатов, удаленных во время каротидной эндартерэктомии, было показано, что эзогетерогенность АСБ обусловлена сочетанием таких основных компонентов как атероматоз, некроз, свежие кровоизлияния в бляшку (при ультразвуковом исследовании выглядят как гиподенсивный сигнал) и кальциноз, фиброз, старые

организованные кровоизлияния (ультразвуковой гиперинтенсивный сигнал). Отмечено преобладание атероматоза в так называемых «мягких» («нестабильных») бляшках, а в «плотных» («стабильных») – кальциноза (рис. 1).

В бляшках низкой эхоплотности липидная сердцевина содержит кристаллы холестерина, холестериновые эфиры и клеточный детрит, причем увеличение объема липидов внутри бляшки ведет к деформации её фиброзной капсулы, возникновению кровоизлияний и разрыву с выбросом холестериновых эмболов или развитием пристеночного тромбоза.

Нередко люменальная поверхность и покрышка бляшки истончаются и изъязвляются в области очагов атероматоза и кальциноза. В области изъязвления покрышки иногда определяется потенциально эмбологенный материал в виде атероматозных масс, кристаллов холестерина, кальцификатов (рис. 2). Эти процессы являются, по-видимому, предпосылкой для активации тромбообразования на поверхности бляшки и формирования тромбоэмбола, устремляющегося с током крови в более мелкие дистальные артерии [2].

При сопоставлении данных дуплексного сканирования сонных артерий и морфологического исследования каротидных биоптатов установлено, что в «симптомных» атеросклеротических бляшках по сравнению с «асимптомными» примерно в 2 раза чаще обнаруживаются изъязвление покрышки бляшки, истончение её в области очагов атероматоза, инфильтрация покрышки липофагами, а также тромбы на люменальной поверхности бляшки [4].

Предполагается, что большая частота истончения покрышки бляшки в случаях симптомного стеноза ВСА по сравнению с «асимптомным» обусловлена более близкой к люменальной поверхности локализацией атероматозных масс (рис. 3).

Подобные результаты с корреляцией показателей гладкости и нерегулярности контура лю-

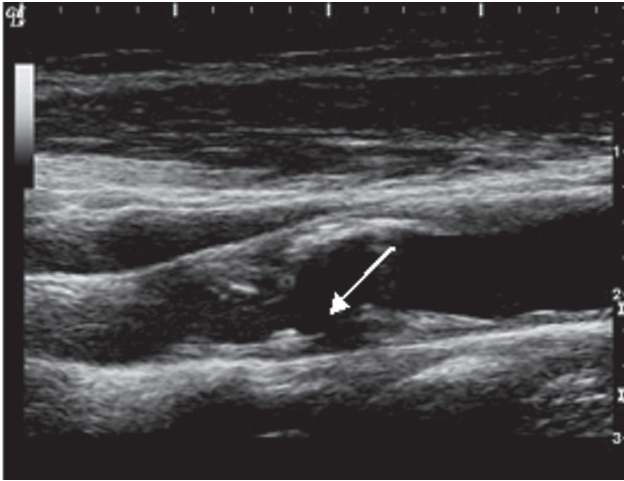


Рисунок 3 Неоднородна нестабільна АСБ з дефектом покриття (вказано стрелкою)

менальній поверхні АСБ з клінічними симптомами преходячих порушень мозгового кровообігу були отмечені і другими авторами [5]. При цьому ступінь стенозу, викликаного атеросклеротичною бляшкою в ВСА, а також розмір ехонегативної зони, розташованої в бляшці, суттєво не сказуються на клінічних особливостях течія захворювання [6].

В літературі недостатньо освещені питання особливостей структурних змін судин при сосуществованні двох важливих процесів, уражаючих судинну систему – атеросклероза і артеріальної гіпертензії. Гемодинамічний фактор грає важливу роль в механізмах атерогенезу в формі пошкоджуючого локального впливу потоку крові на стінку судина, на його ендотелій в місцях фізіологічних вигинів і біфуркацій. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією виявлено достовірно часте наявність кровоизливань в бляшку по порівнянню з ізольованим атеросклерозом – відповідно в 42% і 26%. Колебання артеріального тиску, вигини і деформації артерії створюють додаткові, незалежні фактори, що сприяють процесам дезинтеграції каркаса бляшки [4, 7].

Наряду з дуплексним скануванням брахіоцефальних артерій, що дозволяють оцінити структуру і поверхню АСБ сонної артерії, в даний час з'явилася можливість дослідити біохімічні показники, аналіз змін яких дає уявлення про активність атеросклеротичного процесу. До таких біомаркерів належать високочувствительний С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкіни, ліпопротеїд-асоційована фосфоліпаза А₂ (Lp-PLA₂), ліпопротеїн А, металло-протеїнази, неоптерин, фактор некрозу опухолі, фактор росту ендотелію, фактор росту фібробластів. Серед біомаркерів запальної

реакції судинної стінки і атеросклероза найбільш специфічною в порівнянні судинного запалення в сонних артеріях володіє Lp-PLA₂, яка синтезується макрофагами в АСБ (особливо інтенсивно в бляшках сонних артерій), а потім через пошкодження в кришці атероми проникає в загальний кровотік, де зв'язується з циркулюючими в плазмі атерогенними частинками ліпопротеїдів низької щільності. Установлено зв'язок підвищення маси і активності Lp-PLA₂ з ризиком розвитку цереброваскулярних подій [8].

При визначенні запальних маркерів реакції судинної стінки і атеросклерозу було показано, що рівень Lp-PLA₂ у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням ВСА достовірно вище (322 нг/мл), ніж в групі здорових осіб (210 нг/мл) ($p < 0,05$). Вміст Lp-PLA₂ у пацієнтів без ознак прогресування атеросклеротичного процесу в плазмі крові становить 291 нг/мл, в той час як в групі осіб з верифікованим ультразвуковими методами наростанням стенозу в руслі ВСА цей показник декілька вище – 328 нг/мл ($p < 0,05$) [9].

Дисрегуляція імунної системи є складовою частиною прогресування атеросклерозу, в тому числі в процесі метаморфозу асимптомного його течія в симптомний. В цьому плані інформативним явилось визначення в сироватці крові рівня молекул міжклітинної адгезії – sICAM-1 і sPECAM-1, експресованих на різних типах ендотеліальних клітин і також косвенно відображають стан судинної стінки. У більшості пацієнтів з асимптомним стенозом встановлено підвищення вмісту sICAM-1 і sPECAM-1 (в середньому відповідно 547,6 ± 110,6 нг/мл ($p < 0,01$) і 238,3 ± 51,53 нг/мл ($p < 0,5$)) порівнянню з групою здорових. При цьому виявлено пряму кореляцію між рівнем збільшення концентрації цього імунногистохімічного маркера стану ангиогенезу і наростанням вираженості стенозу ВСА.

Метаболічні зміни є важливим фактором, що сприяє прогресуванню атеросклерозу. Метаболічний синдром (МС), в який входять гіперліпідемія (особливо тригліцеридемія), артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози, гіперурикемія і др., сприяють наростанню метаболічних змін в судинній стінці, ендотеліальної дисфункції і дестабілізації АСБ. Виникаючі на фоні МС зміни судинної стінки грають важливу роль в патогенезі ішемічного інсульту, предрасполагаючи до його розвитку і несприятливому перебігу.

При порівняльному аналізі клінічних даних і морфологічної структури АСБ каротидного синуса (удалених при каротидній ендартеректомії) ми встановили, що у пацієнтів з МС (сахарним діабетом 2 типу) частіше розвивається критичний атеросклеротичний стеноз і відзначаються



Рисунок 4, 5 Морфологическая структура АСБ у пациентов с МС

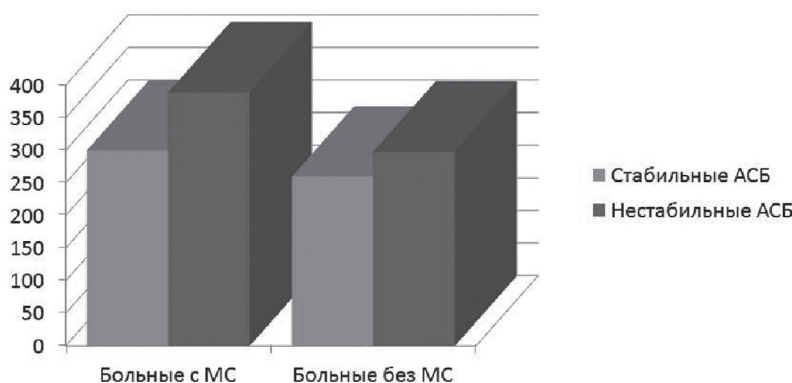


Рисунок 6 Структура атеросклеротической бляшки и содержание Lp-PLA2 в крови у пациентов с МС

ется активное течение атеросклероза внутренней сонной артерии. Атеросклеротические бляшки отличаются тонкой покрышкой, некротическим ядром, кровоизлиянием в бляшку, кальцификацией и тонким слоем соединительной ткани (10). Отмечено также преобладание больших очагов атероматоза и увеличение числа липофагов, явления очагового фиброза с кальцинозом в средней оболочке артерий в составе АСБ по сравнению с таковым у пациентов без МС (рис. 4, 5).

Структурные изменения АСБ коррелируют и с биохимическими маркерами прогрессирования атеросклеротического процесса, а именно с повышенным содержанием Lp-PLA2 в сыворотке крови. Уровень последней у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии достоверно выше у пациентов с ЦВЗ на фоне МС - 389 нг/мл по сравнению с пациентами без МС - 298 нг/мл (рис. 6).

Таким образом, процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен и зачастую очень длителен, что и обуславливает достаточно долгий бессимптомный период. Происходящие в и вокруг АСБ сложные биохимические, гемореологические, иммунологические, воспалительные и другие процессы способствуют изменению ее структуры, что может увеличивать ее объем вплоть до полной закупорки просвета артерии. Инновационные методы диагностики (лабораторные и

нейровизуализационные) позволяют не только увеличить степень выявляемости атеросклеротического процесса в сосудах мозга, в том числе и их «асимптомного» поражения, но и расширяют возможности определения спектра патологических сдвигов, способствующих прогрессированию атеросклеротического процесса и развитию ишемического инсульта. Таким образом, процесс перехода «асимптомного» атеросклероза в «симптомный» с развитием клиники НМК сочетается в том числе и с выраженными структурными изменениями сосудистой стенки и АСБ. Появление ангионеврологической симптоматики связано, главным образом, со строением АСБ и состоянием ее поверхности. Асимптомное течение атеросклероза в сосудах мозга характеризуется «доброкачественностью» и стабильным строением АСБ, что подтверждается результатами как ультразвукового, так и морфологического исследования удаленных биоптатов [4, 11]. Дестабилизация поверхности АСБ спо-

способствует нарастанию процессов пристеночного тромбообразования, что может явиться существенным патогенетическим механизмом развития нарушений мозгового кровообращения у пациентов с каротидным атеросклерозом.

На сегодняшний день показана связь между прогрессированием степени сужения артерии и повышением риска развития инсульта, причем не только на фоне нарастания выраженности одностороннего стеноза, но и при сочетанном поражении обеих сонных артерий. Важным фактором риска развития НМК являются также эхонегативная («мягкая») бляшка, прогрессирование степени стеноза и сопутствующая артериальная гипертензия [5, 12]. В проведенных исследованиях степень стеноза в симптомной и асимптомной группах по своему количественному показателю существенно не различались. Можно предположить, что появление клинической симптоматики связано, главным образом, со строением АСБ и состоянием ее поверхности, а выраженность стеноза не является абсолютно надежным прогностическим фактором, предсказывающим риск развития цереброваскулярных заболеваний [3, 12, 13]. Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, ассоциирующийся как правило с нестабильностью системного артериального давления. Локальное повреждающее воздействие потока крови на стенку

сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций способствует реализации инсульта по механизму сосудисто-мозговой недостаточности (гемодинамический подтип) и составляет около 15% от всех ишемических НМК [2].

Механизм развития атеросклероза при метаболическом синдроме многокомпонентен. Метаболические нарушения ассоциируются с более быстрым прогрессированием атеросклероза и высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. У пациентов с метаболическим синдромом АСБ чаще имеют неоднородную, «нестабильную» структуру, характеризуются наличием гипозоногенного компонента, что коррелирует с повышенным содержанием маркеров воспаления (таких как Lp-PLA₂) в сыворотке крови. Взаимосвязь с повышенным уровнем Lp-PLA₂ позволяет предположить определение этого показателя как маркера активности атеросклеротического процесса, а у определенной категории пациентов и маркером прогрессирования проявлений МС.

Прогрессирование стеноза в артериях закономерно и относится к одному из основных факторов риска развития инсульта. Вероятность прогрессирования стеноза возрастает со временем от момента первого выявления атеросклеротического поражения и составляет примерно около 10% в год у каждого пятого больного [13]. Этот факт подчеркивает важность динамического наблюдения за выявленной патологией сонных и позвоночных артерий и, по нашему мнению, необходимо проведение скринингового ультразвукового обследования всем таким пациентам старше 45 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия у них неврологических и других симптомов. Помимо ультразвуковых методик для оценки нарастания атеросклеротического процесса в сонных артериях необходимо внедрять в клиническую практику и биохимические методы, такие как исследование маркеров воспалительной реакции сосудистой стенки.

Литература

- Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клин. и эксперимент. неврол.* - 2007. - №1. - С. 22-28.
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М. МЕДпресс-информ. - 2009. - 352 с.
- Джибладзе Д.Н., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю., Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. Патология магистральных артерий головы: клинические, ультразвуковые и морфологические аспекты. *Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А.* - М.:Атмосфера, 2005. - С. 86-107.
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л., Лагода О.В., Джибладзе Д.Н., Покровский А.В. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. *Журнал «Ультразвуковая и функциональная диагностика».* - 2004. - №4. - С. 68-77.
- Gronholdt M., Nordestgaard B., Schroeder T. et al. Ultrasonic Echolucent Carotid Plaques Predict Future Strokes. *Circulation.* - 2001. - Vol.104. - С. 68-73.
- Troyer A., Saloner D., Xian Mang Pan, Velez P. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. *J Vasc Surg.* - 2002. - Vol.35. - С. 741-747.
- Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. *Stroke.* - 2001. - Vol.32. - P. 2782-86.
- Cucchiara B.L., Messe S.R., Sansing L., MacKenzie L., Tatlor R.A., Pacelli J., Shah Q., Kasner S.E. Lipoprotein-associated A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. *Stroke.* - 2009. - Vol.40, №7. - P. 2332-2336.
- Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю., Лагода О.В., Танашян М.М. Метаболический синдром и состояние стенки внутренней сонной артерии. Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: сборник тезисов научно-практической конференции, 27-28 сентября 2012 года, Санкт-Петербург. - С. 57-58.
- Карчевская В.А., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Танашян М.М. Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа (исследование биоптатов). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* - 2010. - №10. - С. 35-36.
- Красников А.В., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю., Кротенкова М.В., Джибладзе Д.Н. Асимптомные стенозы и тромбозы сонных артерий: ультразвуковые и гемодинамические аспекты. *Журнал «Ангиология и сосудистая хирургия».* - 2004. - №4. - С. 17-21.
- Танашян М.М., Лагода О.В., Клименко И.С., Глотова Н.А., Четкин А.О., Фоякин А.В., Коновалов Р.Н. Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* - 2009. - Т.3, №2. - С. 17-20.
- Becker F., Loppinet A. Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events. *Ann. Cardiol. Angiol.* - 2004. - Vol.53(1). - P. 34-37.

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, T.S. Gulevskaya, L.N. Maksyutkina, A.A. Raskurazhev

Summary

The paper analyzes clinical, morphological and biochemical markers of carotid atherosclerosis progression. It is noted that the progression of stenosis in arteries is natural and belongs to one of the major risk factors for stroke. Likelihood of progression of stenosis increases with time from the moment of first detection of atherosclerotic lesions and is about 10% per year in every fifth patient. This underlines the importance of follow-up for identified pathology of the carotid and vertebral arteries, and the need for a screening ultrasound examination to all such patients over 45 years regardless of the presence or absence of neurological and other symptoms.

Keywords: clinical, morphological and biochemical markers, atherosclerosis, carotid arteries, vertebral arteries, ultrasound examination.