

Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему

М.М. Танащян, О.В. Лагода, И.С. Клименко, Н.А. Глотова, А.О. Чететкин, А.В. Фоякин, Р.Н. Коновалов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Для оценки факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза сонных артерий (СА), проведено детальное клинико-лабораторное и инструментальное сопоставление двух групп пациентов — с асимптомными стенозами СА и с перенесенными ишемическими нарушениями мозгового кровообращения на фоне стенозирующего поражения СА. Выявлена сопряженность прогрессирования атеросклеротического поражения СА со следующими факторами: а) тяжестью гемореологических изменений (в том числе ятрогенной резистентностью к антиагрегантам); б) наличием эндотелиальной дисфункции; в) повышением уровня иммуногистохимических маркеров состояния ангиогенеза (молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и sPECAM-1); г) состоянием центральной гемодинамики и церебральной перфузии. Полученные данные помогают индивидуализировать лечебные и профилактические мероприятия, выделить группу пациентов с высоким риском развития ишемического инсульта и уточнить показания к реконструктивным ангионейрохирургическим операциям.

Ключевые слова: сонные артерии; асимптомные стенозы, атеросклеротическая бляшка, гемореология, центральная и церебральная гемодинамика, эндотелиальная дисфункция.

Наиболее частой причиной поражения сосудистой системы мозга, приводящей и/или способствующей развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный и прогрессирующий процесс атеросклероза и атеротромбоза [5].

Внедрение в практику современных нейровизуализационных и прежде всего ультразвуковых методов исследования значительно улучшило выявляемость пациентов с асимптомным доклиническим поражением (стенозы и окклюзии) магистральных артерий головы. Так, при скрининговом исследовании с помощью метода дуплексного сканирования асимптомный стеноз сонных артерий (СА) со степенью сужения просвета более 50% отмечен у 2–8% из всех обследованных [13, 16]. Наличие клинических признаков коронарного и периферического атеросклероза повышает вероятность обнаружения каротидного атеросклероза, который, в свою очередь, может служить маркером тяжести вышеуказанных процессов [13]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 85% пациентов с атеросклеротическими стенозами экстракраниального отдела СА, причем у 26% отмечено безболевое течение ИБС [6].

Развитие стенозирующих процессов в системе СА нередко сопровождается повышением артериального давления (АД) и развитием артериальной гипертензии (АГ). Проведение адекватной антигипертензивной терапии не всегда успешно и сопряжено с высоким риском ятрогенных гипоперфузионных осложнений [7]. Кроме того, процессы дисрегуляции в системе гемореологии и гемостаза потенцируют прогрессирование атеросклероза, атеротромбоза и атероземии. Нарушение структурной и функциональной целостности сосуда (дисфункция эндотелия) также ассоциируется с дальнейшим развитием атерогенеза, повреждающим гемостатические механизмы [8, 9].

С учетом вышеуказанного, нами было проведено комплексное обследование пациентов с асимптомными атеросклеротическими стенозами СА с целью выявления факторов, способствующих прогрессированию основного сосу-

дистого процесса и возможному развитию «симптомности» в виде реализации ишемических НМК.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование был включен 221 пациент с атеросклеротическим поражением СА на фоне относительной интактности системы позвоночных артерий. В первую — «асимптомную» — группу вошли 128 человек (76 мужчин и 52 женщины, средний возраст $67,5 \pm 8,5$ лет), выявленных в результате ультразвукового скринингового обследования (при диспансеризации здоровых лиц или при обращении в связи с ИБС или патологией артерий нижних конечностей) и имевших стеноз СА различной степени выраженности (от 50% до 90%) без клинических проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Вторую («симптомную») группу составили 93 человека (56 мужчин и 37 женщин, средний возраст $65,4 \pm 6,4$ лет) с перенесенным ишемическим НМК в системе стенозированной внутренней СА.

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее: а) неврологический осмотр; б) дуплексное сканирование артерий с описанием структуры бляшки и транскраниальную доплерографию (ТКД) с эмболодетекцией в течение 1 часа; в) исследование функции сердца с помощью эхокардиографии (Эхо-КГ) и суточное мониторирование АД (СМАД); г) исследование вещества мозга с помощью рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии (КТ, МРТ), в том числе КТ в перфузионном режиме с определением уровня мозгового кровотока в различных отделах полушарий головного мозга; д) детальный анализ гемостазиограммы («гемостатический фон») и оценку маркеров дисфункции эндотелия сосудистой стенки с помощью биохимической и ультразвуковой функциональной манжеточной пробы (МП) и определения молекул межклеточной адгезии.

Результаты

Пациенты с асимптомными стенозами СА, как правило, не предъявляли жалоб, однако при активном расспросе нередко

выявлялись эпизоды головных болей, обычно связываемых с повышением АД, а также симптомы общей астенизации (быстрая утомляемость, снижение работоспособности). У преобладающего большинства (97%) была диагностирована АГ. Из сопутствующей кардиальной патологии у половины больных обнаружены хроническая сердечная недостаточность (64%) и ИБС (стенокардия напряжения — у 29%, инфаркт миокарда в анамнезе — у 13%, пароксизмальная форма мерцательной аритмии — у 5% больных). При проведении Эхо-КГ наиболее часто выявлялись диастолическая дисфункция левого желудочка (76%) и его гипертрофия (31%), что также связано с наличием АГ; примерно у половины обследованных обнаружена сопутствующая патология сердечных клапанов — митрального (51%) и, реже, аортального (13%).

Одним из важнейших параметров атеросклеротического процесса является характер атеросклеротической бляшки (АСБ) — её структурные и эмбологенные характеристики. При рассмотрении взаимосвязи между клинической реализацией атеросклероза внутренней СА и строением АСБ (по Gray–Weale, 1988) (табл. 1) было установлено, что как у «асимптомных», так и «симптомных» больных преобладали гетерогенные гипо- и гиперденсивные бляшки II и III типов. При этом в «асимптомной» группе отмечалась большая представленность потенциально стабильных АСБ с преобладанием «плотного» компонента. Проведение ТКД-мониторирования с эмболодетекцией также установило меньшую эмбологенную активность АСБ у асимптомных больных. Так, микроэмболические сигналы в 65 наблюдениях с асимптомными стенозами были выявлены лишь в 3 с выраженными (более 70%) стенозами внутренней СА, образованными бляшками II типа с неровной поверхностью; напротив, в «симптомной» группе микроэмболические сигналы были выявлены у 13 пациентов (из 35 исследованных), причем в 9 случаях при стенозе более 70%, а в 4 случаях — при меньшей степени стеноза.

таблица 1: Ультразвуковая характеристика АСБ у «симптомных» и «асимптомных» больных

Тип АСБ (по классификации Gray–Weale)	Частота выявления (%)	
	«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа
I тип (гомогенные гиподенсивные — «мягкие»)	14	14
II тип (гетерогенные гиподенсивные)	31	63
III тип (гетерогенные гиперденсивные)	49	23
IV тип (гомогенные гиперденсивные — «плотные»)	6	—

Особый интерес представляло изучение состояния вещества мозга у пациентов с асимптомным течением атеросклеротического процесса (табл. 2). Несмотря на отсутствие клинических симптомов НМК, у 38% «асимптомных» пациентов были выявлены очаговые изменения вещества мозга. Впервые обнаружено, что у больных с асимптомными стенозами СА зоны гипоперфузии диагностируются так же часто, как у «симптомных» больных.

При анализе профиля АД и показателей мозгового кровотока (по данным КТ-перфузии) была выявлена прямая корреляционная зависимость между средним систолическим АД (СрСАД) и показателем мозгового кровотока в глубоких отделах полушарий головного мозга ($r=0,42$, $p<0,005$). Наличие кардиальной патологии у «асимптомных» пациентов ассоциировалось с ухудшением цере-

таблица 2: Результаты исследования вещества мозга

Характер выявленных изменений	Частота выявления (%)	
	«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа
Расширение желудочковой системы и ликворных пространств	63	71
Очаговое поражение вещества мозга	38 *	70
Зоны гипоперфузии	22	26
Лейкоареоз	6 **	65

* $p<0,05$, ** $p=0,01$ — при сравнении двух групп больных.

бральной гемодинамики. Так, у больных с хронической сердечной недостаточностью снижение параметров мозгового кровотока в корковых отделах теменно-височной доли сочеталось с небольшим усилением систолической функции левого желудочка. У пациентов с ИБС на фоне нормальной систолической функции левого желудочка ухудшение мозгового кровотока в корковых отделах лобной доли и в глубоких отделах белого вещества регистрировалось на фоне более выраженного ночного снижения АД.

При комплексной оценке состояния системы «кровь—сосудистая стенка» у пациентов с асимптомными стенозами в преобладающем числе наблюдений было установлено умеренное ухудшение свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических свойств крови по сравнению с аналогичными показателями крови 62 здоровых лиц. Интересные данные были получены при исследовании микрореологических характеристик крови (агрегация и деформация эритроцитов) (табл. 3). Выявлено, что даже асимптомное течение атеросклероза ухудшает деформационные свойства эритроцитов. Ригидные, малоупругие эритроциты склонны к агрегатообразованию, что говорит о нарушении не только тромбоцитарного, но и эритроцитарного гемореологического звена. При этом, несмотря на небольшие размеры, эритроцитарные агрегаты достаточно прочны и имеют плохую способность к дезагрегации.

таблица 3: Показатели агрегации и деформируемости эритроцитов

Показатель	«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа	Норма
T1, с	2,2 [1,7; 4,4]	2,05 [1,5; 3,5]	>2,25
T2, с	15,4 [11,9; 22,5]	14,2 [9,2; 19,5]	>15
AI, %	62,9 [44,5; 70,7]	54,9 [38,4; 70,7]	<50
Аmp, усл. ед.	8,4 [6,8; 9,5]	7,7 [6,2; 9,1]	>10
dis, с	152,5 [105,0; 250,0]*	200 [105; 237]*	<125
DI _{max}	0,52 [0,43; 0,55]*	0,49 [0,42; 0,52]*	>0,53

Аmp — амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов), AI — индекс агрегации, T1 — время образования одиночных эритроцитарных агрегатов по типу «монетных столбиков», T2 — время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов, dis — скорость полной дезагрегации (прочность агрегатов), DI_{max} — предельный индекс деформируемости. * $p<0,05$ при сравнении двух групп больных.

При рассмотрении атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с асимптомным поражением СА было установлено ухудшение всех звеньев атромбогенной активности сосудистой стенки (табл. 4). Одним из наиболее информативных маркеров дисфункции эндотелия является фактор фон Виллебранда, являющийся отражением повышения прокоагулянтной активности. Исходные значения этого показателя у «асимптомных» больных были увеличены по сравне-

таблица 4: Функциональная активность эндотелия (по результатам биохимической МП)

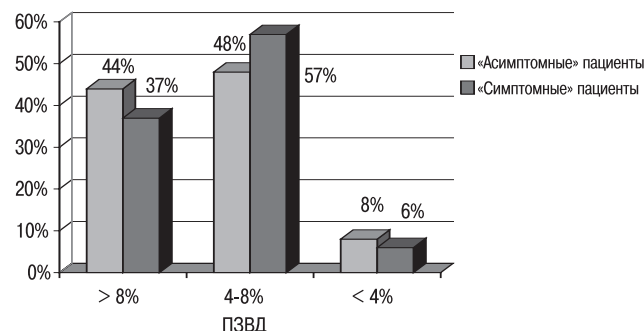
Показатель		«Асимптомная группа»	«Симптомная группа»	Норма
Агрегация тромбоцитов, %	до МП после МП	50 [43; 55] 42 [37; 62]	48 [44; 45] 48 [44; 53]	44 [34; 55] 34 [27; 35]
fWb, %	до МП после МП	125 [113; 132]* 141 [126; 145]*	139 [109; 160] 170 [125; 183]	89 [61; 117] 111 [94; 134]
АТ III, %	до МП после МП	103 [96,7; 119] 114,5 [103,5; 126]	112 [99,2; 124] 115 [107; 125]	92 [88; 118] 119 [105; 157]
ФА, %	до МП после МП	14 [9; 16] 13 [8; 15]	13 [8; 16] 14 [8; 25]	14 [11; 17] 18 [16; 24]

fWb – фактор Виллебранда, АТ III – антитромбин III, ФА – фибринолитическая активность.

* $p < 0,05$ при сравнении двух групп больных.

нию с нормой, причем после кратковременной ишемии отмечено его нарастание (но менее чем на 20% от исходного значения), что может говорить о достаточно сохранном компенсаторном атромбогенном потенциале эндотелия.

Всем пациентам была выполнена ультразвуковая МП (рис. 1). Основанная на феномене поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), эта проба косвенно отражает способность эндотелия к адекватной регуляции сосудистого тонуса и его механочувствительность. Более чем у половины пациентов с асимптомными стенозами показатели ПЗВД были снижены (в норме показатель ПЗВД составляет $\geq 8\%$), что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов сосудистой стенки. При сравнении данных обеих групп можно обнаружить практически одинаковую по частоте и выраженности эндотелиальную дисфункцию.



% означает число больных с указанной по оси абсцисс степенью изменения ПЗВД.

Показатели ПЗВД: >8% – норма; 4–8% – умеренное снижение; <4% – выраженное снижение.

рис. 1: Функциональная активность эндотелия (по результатам ультразвуковой МП на поток-зависимую вазодилатацию, ПЗВД)

Важной составной частью прогрессирования атеросклероза является дисрегуляция иммунной системы. В этом плане информативным явилось определение в сыворотке крови уровня молекул межклеточной адгезии – sICAM-1 и sPECAM-1, экспрессируемых на различных типах эндотелиальных клеток и косвенно отражающих состояние сосудистой стенки. У большинства пациентов с асимптомным стенозом установлено повышение содержания sICAM-1 и sPECAM-1 (в среднем, соответственно, $547,6 \pm 110,6$ нг/мл ($p < 0,01$) и $238,3 \pm 51,53$ нг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. При этом обнаружена прямая корреляция между степенью увеличения концентрации этого иммуногистохимического маркера состояния ангиогенеза и нарастанием выраженности стеноза внутренней СА.

Обсуждение

В настоящее время предметом активной дискуссии является вопрос причин клинической манифестации асимптомного

поражения СА. 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 СА. Важными факторами риска развития НМК являются также эхогенативная («мягкая») бляшка, прогрессирование степени стеноза и сопутствующая АГ [1, 10, 13]. Степень стеноза в «симптомной» и «асимптомной» группах существенно не различалась. 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 [1, 18].

Асимптомное течение атеросклероза характеризуется «доброкачественностью» и низкой эмбологенной активностью АСБ, что выявляется в меньшей частоте и количестве микроэмболических сигналов, определяемых с помощью ТКД-мониторинга. Ухудшение количества и качества эмбологенных сигналов при симптомном атеросклеротическом поражении СА зависит от морфологии АСБ [2, 3, 16].

Повсеместное использование нейровизуализации увеличило выявляемость пациентов с асимптомными стенозами магистральных артерий головы и с очаговым поражением головного мозга на фоне отсутствия неврологического дефицита. Нередко эти асимптомные формы поражения сосудов и вещества мозга сочетаются. Так, около 20–25% пациентов с асимптомными стенозами внутренней СА имеют «немые» или «скрытые» инфаркты мозга, подтвержденные по данным КТ или МРТ [12]. В то же время имеются данные о том, что наличие «немых» лакунарных, а в ряде случаев и нелакунарных, инфарктов в веществе головного мозга может быть следствием сопутствующей АГ, которая выявляется у подавляющей части пациентов с асимптомным окклюзирующим поражением СА [4]. При этом АГ является одним из основных факторов, ведущих к прогрессированию стеноза СА, и потому ведущую причину «немого» инфаркта вычленить непросто. Помимо АГ, риск развития множественных «немых» инфарктов и лейкоареоза при наличии стенозов СА повышают гиперхолестеринемия, нарушение реологических свойств крови, сахарный диабет.

Следует обратить внимание на тот факт, что в обследованной нами «асимптомной» группе у пятой части пациентов (22%) была выявлена зона гипоперфузии в соответствующем стенозу полушарии без клинических признаков ишемии. Именно в этой группе пациентов наиболее вероятен риск развития НМК, что требует рассмотрения возможности профилактической ангиореconstructивной операции [11, 15].

Исследование мозгового кровотока с помощью КТ-перфузии показало, что уровень СрСАД тесно взаимосвязан с кровотоком в глубоких отделах белого вещества полушарий головного мозга, что свидетельствует о первичной заинтересованности именно этих отделов мозга при снижении уровня систолического АД. Достижение целевых уровней АД в рамках общетерапевтических стандартов вне учета состояния магистральных артерий головы чревато гипоперфузионными осложнениями и клинической реализацией НМК [7].

Ухудшение основных параметров гемостаза и дисфункция эндотелия у пациентов с асимптомными стенозами имеет практически прямую взаимосвязь со степенью выраженности стеноза. «Срез» картины гемостаза у пациентов с нара-

стающим процессом атеротромбоза обнаруживает прогрессирующее нарушение регуляторных процессов в системах крови и сосудистой стенки. Необходимо иметь в виду, что усиление тромбогенного потенциала крови может достаточно долго существовать латентно, будучи относительно компенсируемым удовлетворительным по силе атеротромбозным потенциалом сосудистой стенки. Клиническая реализация в виде тромбоза, тромбозомболии или «реологической окклюзии» требует какого-то внешнего воздействия на систему «кровь—сосудистая стенка», в том числе гемодинамического, кардиогенного или

ятрогенного характера, что может привести к разбалансировке данной системы [8, 9].

Таким образом, проблема асимптомных стенозов СА является одной из важнейших в современной ангионеврологии с точки зрения своей профилактической направленности. На сегодняшний день у таких пациентов существуют все возможности своевременной диагностики и адекватных лечебных мероприятий, имеющих целью предотвращение развития ишемических НМК.

Список литературы

1. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Ультразвук. функ. диагн. 2004; 4: 68–77.
2. Джибладзе Д.Н., Томилин А.А., Лагода О.В. Детекция церебральной эмболии у больных с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий. Журн. ангиол. сосуд. хир. 2000; 2: 28–36.
3. Кузнецов А.Н. Церебральная эмболия: прошлое, настоящее, будущее. Неврол. журн. 2004; 5: 4–11.
4. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Клини. мед. 2000; 6: 11–15.
5. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008; 2: 17–24.
6. Соколова Е.И., Джибладзе Д.Н., Шамарин В.М. Сочетанное атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, коронарных артерий и нарушение липидного обмена. В кн.: Д.Н. Джибладзе (ред.). Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта. М., 2002: 150–170.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Артериальная гипертония и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 2–9.
8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Мед. книга, 2005.
9. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. Неврол. вестн. 2007; 1: 12–16.
10. Becker F., Loppinet A. Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events. Ann. Cardiol. Angiol. 2004; 53: 34–37.
11. Chaves C.J., Staroselskaya I., Linfante I. et al. Patterns of perfusion-weighted imaging in patients with carotid artery occlusive disease. Arch. Neurol. 2003; 60: 782.
12. Kluytmans M., van der Grond J., Viergever M.A. Gray matter and white matter perfusion imaging in patients with severe carotid artery lesions. Radiology 1998; 209: 675–682.
13. Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. Stroke 2001; 32: 2782–2786.
14. Luedemann J., Schminke U., Berger K. et al. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in general population. Stroke 2002; 33: 2929–2935.
15. Maeda M., Yuh W.T.C., Ueda T. et al. Severe occlusive carotid artery disease: hemodynamic assessment by MR perfusion imaging in symptomatic patients. AJNR 1999; 20: 43–51.
16. Nicolaidis A., Sabetai M., Kakkos S. et al. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. Int. Angiol. 2003; 22: 263–272.
17. Silvestrini M., Troisi E., Matteis M. et al. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. Stroke 1996; 27: 1970–1973.
18. Troyer A., Saloner D., Xian Mang Pan et al. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. J. Vasc. Surg. 2002; 35: 741–747.

Asymptomatic stenosis of carotid arteries: novel view on the problem

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, I.S. Klimenko, N.A. Glotova, A.O. Chechetkin, A.V. Fonyakin, R.N. Kononov

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: carotid arteries; asymptomatic stenosis, atherosclerotic plaque, hemorheology, central and cerebral hemodynamics, endothelial dysfunction.

For the assessment of factors promoting progression of atherosclerosis of the carotid arteries (CA), we performed a detailed clinical-laboratory and instrumental comparison of the two groups of patients – with asymptomatic CA stenosis and with ischemic stroke resulted from stenosis of the CA. Progression of atherosclerotic damage of the CA was shown to be related with the following factors: a) severity of hemorheologic changes (including iatrogenic resistance to antiaggregating drugs); b) presence of

endothelial dysfunction; c) increase of the level of immunohistochemical markers of angiogenesis (molecules of intercellular adhesion sICAM-1 and sPECAM-1); d) the state of central hemodynamics and cerebral perfusion. The obtained data help to individualize medical and prophylactic procedures, select a group of patients with the high risk of ischemic stroke and clarify indications to reconstructive angioneurosurgical operations.