

На правах рукописи

Максюткина Лидия Николаевна

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КАРОТИДНЫЙ
АТЕРОСКЛЕРОЗ: БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ**

Специальность 14.01.11 - нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2013

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Танашян Маринэ Мовсесовна

Официальные оппоненты:

Румянцева Софья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» декабря 2013 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан «___» ноября 2013 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Широкое внедрение инновационных технологий диагностики и лечения нарушений мозгового кровообращения способствовало достижению значительных успехов, однако проблема моделирования риска, а также первичной и вторичной профилактики ишемических цереброваскулярных заболеваний по-прежнему остается актуальной. Ведущей причиной возникновения ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) является атеросклероз, а в процентном отношении вовлечения – каротидный атеросклероз, в связи с чем продолжается изучение факторов, влияющих на прогрессирование атеросклеротического процесса и развитие вследствие этого жизнеугрожающих церебральных осложнений [Becker F. et al., 2004; Суслина З.А. и соавт., 2005].

Согласно современным представлениям, важная роль в патогенезе атеросклероза отводится эндотелиальной дисфункции, сложному поликомпонентному процессу, важнейшим из которых признается хроническое воспаление сосудистой стенки. В условиях мультифакториального внешнего воздействия активация взаимодействия макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток ведет к возникновению воспалительных и иммунологических реакций, которые способствуют не только развитию, но что более важно – прогрессированию атеросклероза сонных артерий [Vui Q.T. et al., 2009]. В связи с этим проводится поиск новых биомаркеров, специфичных и стабильных, анализ изменений которых в сопоставлении с клиническими параметрами может дать характеристику активности атеросклеротического процесса и позволит спрогнозировать риск ишемического инсульта. Биомаркеры воспалительной реакции сосудистой стенки и атеросклероза можно исследовать при биохимическом анализе крови как с первично популяционной целью (скрининговое исследование), так и с лечебно-диагностической (при мониторинге антиатеросклеротической терапии и т.д.) [Cola C. et al., 2007].

Активность сосудистого воспаления, оцененная по увеличению уровней маркеров воспаления и острофазных белков, действительно сопровождается высоким риском развития острых сосудистых событий, вызванных повреждением атеросклеротической бляшки [Ford E.S., 2003; Hermus L. et al., 2010; Dadu R.T. et al., 2013]. Хронический процесс воспаления на фоне дисфункции эндотелия и развивающийся окислительный стресс в атеросклеротической бляшке (АСБ) стимулируют образование медиаторов воспаления – фактора некроза опухоли α (TNF- α), про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10), факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF), неоптерина, а также липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (Lp-PLA₂).

На сегодняшний день, несмотря на очевидную значимость маркеров воспалительной реакции сосудистой стенки и атеросклероза в неблагоприятном прогрессировании и «озлокачествлении» атеросклеротического процесса в системе внутренней сонной артерии (ВСА), их роль определена недостаточно. В связи с этим, **целью исследования** явилось изучение вклада биомаркеров в прогрессирование атеросклеротического процесса в системе внутренней сонной артерии и развитие ишемической цереброваскулярной патологии.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические проявления сосудистой патологии мозга у больных с атеросклерозом в системе внутренней сонной артерии;
2. Изучить особенности биомаркеров воспаления у пациентов с прогрессирующим атеросклеротическим процессом в системе внутренней сонной артерии;
3. Проанализировать взаимосвязь между изменениями в системе гемостаза и показателями биомаркеров у пациентов с прогрессирующим атеросклеротическим процессом в системе внутренней сонной артерии;

4. Провести корреляционный анализ между частотой развития рестеноза в системе внутренней сонной артерии после ангиореконструктивных операций и выраженностью изменений биомаркеров воспаления.

Научная новизна:

Впервые проанализирована взаимосвязь ряда характеристик крови – биомаркеров воспаления, параметров углеводного и липидного обмена, системы гемостаза со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса в системе внутренней сонной артерии и возможностью развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Установлено, что у больных с прогрессирующим, нестабильным атеросклеротическим процессом в системе внутренней сонной артерии наблюдаются более высокие значения биомаркеров воспаления сосудистой стенки по сравнению с больными со стабильными проявлениями этой патологии сонных артерий.

Показана прогностическая значимость ряда биомаркеров воспаления сосудистой стенки (Lp-PLA2, TNF- α , VEGF, IL-6) для определения прогрессирования каротидного атеросклероза, в том числе после реконструктивных операциях на сонных артериях.

Выявленная корреляционная связь между показателями биомаркеров воспаления и гиперкоагуляции свидетельствует о высокой вероятности развития церебральных сосудистых событий.

Обнаружено неблагоприятное влияние составляющих метаболического синдрома как на клинические проявления цереброваскулярных заболеваний, так и на уровень биомаркеров воспаления сосудистой стенки.

Практическая значимость работы:

Установлено, что прогрессирование атеросклероза в системе ВСА, в том числе развитие цереброваскулярных эпизодов, зависит от уровней биомаркеров воспаления. Обоснована целесообразность проведения динамического мониторинга биохимических и гемореологических показателей при скрининге с

целью первичной профилактики. Кроме того, всем пациентам с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями получающим как консервативную терапию, так и при выполнении ангиореconstructивных операций также рекомендуется повторное исследование биомаркеров воспаления и параметров гемостаза.

Определена панель необходимых биомаркеров с учетом степени их диагностической значимости для идентификации прогрессирования каротидного атеросклероза. Полученные данные могут быть использованы при определении патогенетических подходов к подбору адекватной антитромботической, гиполипидемической, противовоспалительной терапии у пациентов с цереброваскулярной патологией, а также в разработке рекомендаций по своевременной профилактике церебральных сосудистых событий у этого контингента больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышенное содержание ряда биомаркеров (Lp-PLA₂, TNF- α , VEGF) запараллелено с прогрессированием атеросклеротического поражения ВСА (по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий), что свидетельствует об участии механизмов воспаления и неоангиогенеза в процессе формирования, прогрессирования и развития нестабильности АСБ.

2. Вышеуказанная ассоциация наблюдается в том числе после реконструктивных операций на сонных артериях и сопровождается повышенным риском развития цереброваскулярных атеротромботических событий (стойкие или преходящие НМК).

3. Положительная корреляционная связь провоспалительных маркеров атеросклероза с прокоагулянтной системой крови свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи этих механизмов при развитии атеротромботических цереброваскулярных событий.

Диссертационное исследование «Цереброваскулярная патология и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол №13/11 от 14.12.2011.

Апробация работы: диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников 1, 2, 3, 4, 5, 6 неврологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лабораторий нейрохимии, гемореологии и нейроиммунологии, эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, отделения нейрохирургии с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 25 сентября 2013 г.

Полученные результаты внедрены в практику работы неврологических отделений, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии, научно-консультативного отделения ФГБУ «НЦН» РАМН.

Материалы диссертации были представлены на Всероссийской конференции «Мультидисциплинарный подход к метаболическому синдрому» (Санкт-Петербург, 2012 г.); II Национальном Конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2012 г.); Научно-практической конференции молодых ученых НЦН РАМН (Москва, 2013 г.); Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2013 г.); XXII European Stroke Conference (London, 2013).

Публикации: по материалам исследования опубликовано 14 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, 1 заявка на патент на изобретение с положительным решением о выдаче (регистрационный № 2013104016 от 31.01.2013).

Личный вклад автора: Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов, назначено лечение и проведено детальное динамическое наблюдение за больными по утвержденному протоколу, выполнена последующая статистическая и аналитическая обработка и

обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации, заявка на патент на изобретение.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 54 работы отечественных и 256 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 33 таблицами.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

Работа основана на обследовании 100 пациентов с атеросклеротической патологией внутренней сонной артерии (ВСА) и 20 лиц группы контроля. Средний возраст обследуемых составил $65,6 \pm 8,4$, из них 31 женщина (средний возраст $66,5 \pm 7,7$ лет) и 69 мужчин (средний возраст $65,2 \pm 8,8$ лет).

Критерием включения явилось определение при дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий стенозирования ВСА не менее 50% от общего просвета. Критериями исключения из исследования являлось наличие у пациентов тяжелой сопутствующей соматической патологии (хронической сердечной недостаточности II (ХСН II), нестабильной стенокардии, онкологических заболеваний, недостаточности кровообращения 2Б, хронической лёгочной, почечной и печёночной недостаточности, язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки в стадии обострения и др.).

Обследование больных проводилось двукратно: исходно и по истечении не менее шестимесячного промежутка времени. Средний период наблюдения составил $17,6 \pm 10,3$ месяцев.

Все обследованные в зависимости от результатов проведенного контрольного дуплексного сканирования были распределены на две группы – с прогрессированием атеросклеротического процесса и без его признаков. За прогрессирование было принято считать нарастание степени стеноза на 20% и более и появление новых АСБ, свидетельствующих об увеличении

распространенности процесса за период не менее 6 месяцев от предыдущего исследования. В I-ую группу (основную) вошли пациенты с прогрессирующим атеросклеротическим поражением ВСА относительно исходно диагностированного стеноза и повторно развившимся сужением ВСА после ангиореконструктивных операций (n=45); во II-ую группу (сравнения) – пациенты с благоприятным течением атеросклеротического процесса (без его прогрессирования и без признаков развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза после ангиореконструктивных операций). В основной группе было 28 мужчин (средний возраст $66,6 \pm 8,6$ лет) и 17 женщин (средний возраст составил $68,1 \pm 8,6$ лет). Группу сравнения составили 40 мужчин (средний возраст которых составил $64,7 \pm 8,9$ лет) и 15 женщин (средний возраст $65,1 \pm 6,8$ лет).

В обе группы исследования вошли пациенты как с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), так и с подостро нарастающими хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ХЦВЗ). При этом в основной группе пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий количество больных, перенесших НМК, было достоверно больше и составило 44% (20 человек), в то время как в группе сравнения – 25% (14 человек) ($p < 0,05$) (рис. 1).

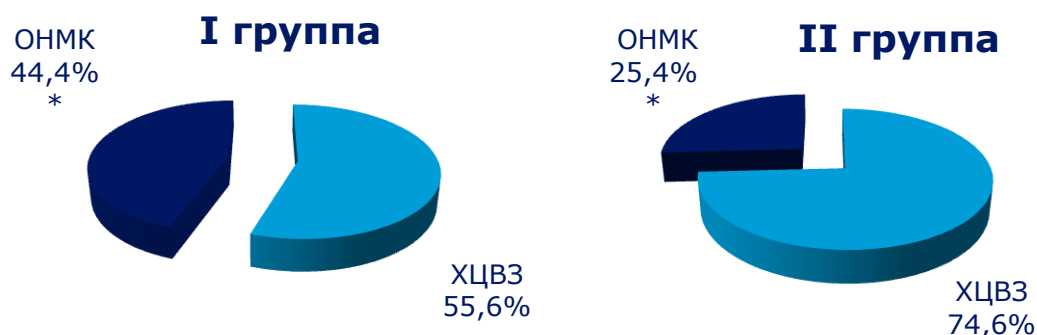


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от прогрессирования каротидного атеросклероза и течения ЦВЗ.

Все обследованные были проанализированы на предмет наличия метаболического синдрома (МС) согласно критериям Всероссийского Научного

Общества Кардиологов (второй пересмотр, 2009 год) с целью чего производилось измерение антропометрических параметров – роста, веса, окружности живота и бедер. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Методы исследования

Для оценки клинической картины заболевания проводился сбор анамнестических, антропометрических, общесоматических и неврологических данных, а также оценивались общеклинические анализы. Для характеристики неврологического статуса использовалась балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки субъективной и объективной симптоматики (Суслина З.А., Смирнова И.Н., 2003).

Биохимические показатели измерялись на автоматическом анализаторе Konelab 30 (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Англия). Контроль качества исследований осуществлялся с использованием специфических сывороток двух и трех уровней значимости.

Определение количества *C-реактивного белка (СРБ)* в сыворотке крови проводилось иммунотурбодиметрическим методом.

Исследование провоспалительных цитокинов (*IL-6, IL-10, TNF- α*), *Lp-PLA₂*, факторов роста (*FGF, VEGF*), а также неоптерина производилось с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе VICTOR² (Perkin Elmer, США) с использованием оригинальных калибраторов. Контроль выполнения анализов проводился в дублях с использованием лиофилизированных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Исследование системы гемореологии и гемостаза проводилось на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США), с использованием реагентов этой же фирмы:

- *Фибриноген* по методу Клаусса (Clauss A., 1957);

- *Антиген к фактору фон Виллебранда (vWF)* иммунотурбодиметрическим латексным методом (Gill J. Et al., 1987);
- *Антитромбин III (АТ III)* методом с хроматогенными субстратами (Баркаган З.С., Момот А.П., 1999).

Гематокрит (Ht) исследовался на гематокритной центрифуге по общепринятой методике.

Агрегация тромбоцитов определялась на лазерном агрегометре Viola Ltd (Россия) при воздействии АДФ в конечной концентрации 1 мкмоль/л (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (АТ-Адр) по методу Born G.(1961).

Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) выполнялось на приборах Logiq 9 («GE») и iU 33 («Phillips») с использованием линейного датчика с частотой излучения 5,5-12 МГц и конвексного датчика с частотой излучения 3,5 МГц по методике Кунцевич Г.И. (2006). Атеросклеротические бляшки при анализе в соответствии с классификацией Grey-Weale (1988) были разделены на 4 группы: гомогенно гиподенсивные АСБ («мягкие»); гетерогенные с преобладанием гиподенсивного или «мягкого» компонента; гетерогенные с преобладанием гиперденсивного или «плотного компонента»; гомогенные гиперденсивные или «плотные» АСБ. Особое внимание уделялось состоянию поверхности АСБ, наличию неровностей контура и состоянию покрышки.

Для проведения статистических сопоставлений были привлечены результаты исследования крови 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, которым также была проведена лабораторная оценка липидного, гликемического профиля, показателей системы гемостаза и биомаркеров воспаления.

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, с использованием версии 6.0 (StatSoft, 2003). При этом применялись следующие

непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием Mann-Whitney U test и метода Краскела-Уоллиса); сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Wilcoxon matched pairs test и Фридмена); описательная статистика. Статистически достоверными считались результаты при различиях между сравниваемыми показателями со степенью достоверности не менее $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных больных

Исходя из основных критериев включения, у всех пациентов в виде основного сосудистого процесса имелся атеросклероз, часто в сочетании с артериальной гипертонией (в 95% наблюдений). Распространенность различной соматической патологии была представлена следующим образом: достоверно чаще в группах с прогрессирующим атеросклерозом встречался сахарный диабет 2 типа (в 42,6% в основной группе, и в группе сравнения в 20,9% ($p=0,02$)) и инфаркт миокарда в анамнезе (в группе с прогрессированием атеросклероза в 28,9%, в группе сравнения в 10,9% ($p=0,03$)). При антропометрическом обследовании было выявлено, что большинство пациентов имели различные метаболические нарушения: выраженные нарушения жирового обмена и повышенный индекс массы тела – $28,1 \pm 4,1$ кг/м², при этом у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом ИМТ составил $30,7 \pm 3,6$ кг/м², а у лиц без прогрессирования атеросклеротического процесса – $27,9 \pm 4,3$ кг/м².

В основной группе при первичном осмотре наиболее распространенными оказались вестибуло-мозжечковая симптоматика и астеноневротический синдром. Так, элементы динамической и статической атаксии достоверно чаще встречались у больных с прогрессирующим каротидным атеросклерозом и были выявлены у 24 (53%) больных, в то время как в группе сравнения – у 16

(29%) пациентов ($p=0,007$). Астеноневротический синдром диагностировался у большей части больных как в основной группе пациентов (57,9%), так и в группе сравнения (54,8%). Кроме того, отмечались цефалгический синдром в 28,8% ($n=13$) и 25,4% ($n=14$); когнитивные нарушения у 42,2% ($n=19$) и 46,8% ($n=26$) соответственно в I и II группах. Пациенты, перенесшие ОНМК, имели чувствительные, двигательные и речевые нарушения различной степени выраженности. Так, заинтересованность пирамидной системы имела место у 19 (42,2%) пациентов в основной группе и у 9 (16,3%) в группе сравнения ($p=0,01$). Чувствительные нарушения (в том числе в виде полинейропатии) встречались у 26,6% ($n=12$) больных с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий и у 11,3% ($n=6$) больных без него. Речевые нарушения были обнаружены у 5 пациентов (10,9%) в основной группе и у 1 (2,7%) пациента в группе сравнения. Повторное клиническое обследование подтвердило, что наличие более выраженного неврологического дефицита у пациентов с прогрессированием атеросклероза во внутренней сонной артерии группы сравнения.

Оценка неврологической симптоматики по балльной рейтинговой шкале в изучаемых группах больных отображена на рис. 2. Так, субъективная симптоматика была выше у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий и при первичном осмотре составила – $8,5 \pm 2,7$ баллов; при повторном осмотре – $9,4 \pm 3,4$ баллов ($p=0,001$); в то время как в группе без прогрессирования атеросклеротического процесса эти баллы равнялись $6,7 \pm 2,6$ и $7,2 \pm 3,1$ соответственно. Также было выявлено достоверное усугубление клинических проявлений у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом в системе ВСА по данным объективного неврологического осмотра. Так, при первичном осмотре по балльной оценке это составило $11,2 \pm 3,7$ баллов, а при повторном осмотре – $12,7 \pm 4,5$ ($p=0,003$) баллов, при этом в группе без прогрессирующего атеросклероза эти показатели равнялись $10,9 \pm 4,7$ и $11,3 \pm 4,9$ баллам соответственно (рис.2).

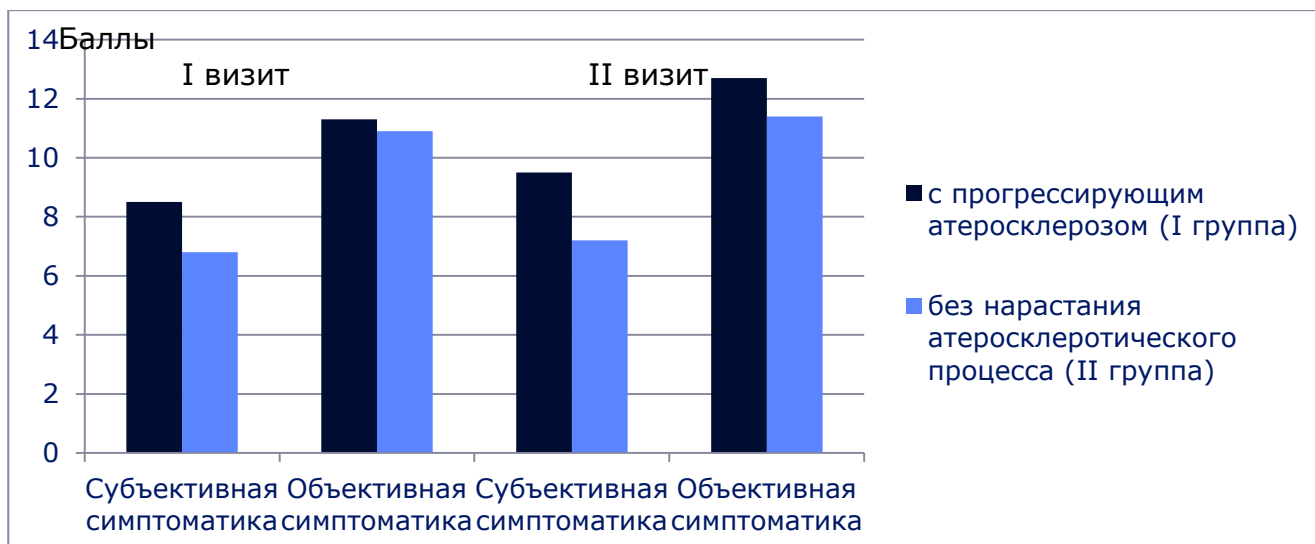


Рисунок 2. Нарастание клинической симптоматики в зависимости от прогрессирования атеросклероза (в баллах).

Согласно критериям включения в исследование по данным ДС БЦА у 45 пациентов основной группы в динамике отмечалось дальнейшее прогрессирование атеросклероза сонных артерий. Кроме того у 25% пациентов были выявлены нестабильные атеросклеротические бляшки (что соответствует 1 и 2 типу классификации Grey-Weale); 16% больных имели окклюзию одной из магистральных артерий головы; у 17% пациентов была выявлена гиперплазия неоинтимы, возникшая после ангиореконструктивных операций, причем у 3 больных до степени рестеноза (степень стеноза более 50%).

Биохимические маркеры прогрессирования церебрального атеросклероза

Исходя из основной цели исследования, всем обследованным определяли состояние системы гемостаза, биохимических параметров крови, в том числе биомаркеров воспаления и атеросклероза. При исследовании липидограммы у пациентов выявлено, что в основной группе уровень общего холестерина (ХС) был достоверно выше ($6,2 \pm 1,8$ ммоль/л и $5,6 \pm 1,4$ ммоль/л соответственно в I и II группах ($p=0,05$)). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) также отличался большими показателями в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения $2,6 \pm 1,1$ и $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,04$) соответственно (табл. 1). При этом, в группе с прогрессированием атеросклероза во ВСА в сочетании с метаболическим

синдромом отмечался достоверно более высокий уровень триглицеридов $1,8 \pm 0,8$ ммоль/л и меньший – холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $1,6 \pm 0,4$ ммоль/л, в то время как у лиц выраженных изменений в сонной артерии эти показатели имели значения $1,4 \pm 0,7$ ($p=0,03$) и $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,05$) соответственно. Содержание глюкозы крови в сыворотке крови пациентов с прогрессированием атеросклероза было выше, чем у лиц со стабильной картиной – $8,1 \pm 2,2$ и $6,1 \pm 1,3$ ммоль/л соответственно ($p=0,28$).

Таблица 1

Биохимический профиль обследованных пациентов

Показатель	I группа	II группа	P
Холестерин общий, ммоль/л	$6,2 \pm 1,8$	$5,6 \pm 1,4$	0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,6 \pm 1,1$	$2,3 \pm 0,8$	0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4$	Нд
Триглицериды, ммоль/л	$1,7 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,8$	Нд
Коэффициент атерогенности	$2,8 \pm 1,0$	$2,5 \pm 1,0$	Нд
Глюкоза, ммоль/л	$8,1 \pm 2,2$	$6,1 \pm 1,3$	Нд

При анализе содержания С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови были исключены пациенты, уровень СРБ которых превышал 10 мг/л, поскольку эти показатели не могут использоваться в качестве маркера сосудистой патологии. Таким образом, уровень СРБ был оценен у 76 пациентов. Установлено, что у больных с прогрессированием атеросклероза во ВСА значения СРБ превышали верхнюю границу нормы и составили в среднем $3,7$ [1,7; 8,9] мг/л, в то время как у пациентов группы сравнения средние значения этого показателя были меньше – $2,4$ [0,0; 7,6] мг/л ($p=0,087$).

Таблица 2

Активность атеросклеротического процесса во ВСА в зависимости от СРБ

Показатель	СРБ <1 мг/л N=41		3 мг/л < СРБ > 1 мг/л N=13		СРБ > 3 мг/л N=22		Норма N=20
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	
N (%)	17 (41%)	24 (59%)	8 (61%)	3 (23%)	12 (55%)	10 (45%)	<1 мг/л

Примечание: (+) обозначены лица с прогрессированием атеросклероза
(-) без динамики по данным ДС БЦА

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от концентрации СРБ. Уровень СРБ менее 1,0 мг/л был зафиксирован у 41 пациента, из них у 41% в последующем наблюдалось прогрессирование атеросклеротического процесса; содержание СРБ от 1,0 до 3,0 мг/л имели 13 пациентов, из которых в 61% случаев имело место прогрессирование в течение указанного срока наблюдения и уровень СРБ более 3,0 мг/л был у 22 пациентов, причем у 55% было неблагоприятное течение атеросклероза (табл. 2).

Наши результаты созвучны с ранее проведенными исследованиями [Napolì M. et al., 2005]. Так, Halvorsen D.S. et al. (2009), не обнаружили связи повышенного уровня СРБ у лиц с наличием атеросклеротического поражения каротидных артерий, а также с площадью АСБ. В то же время Lorenz M.W. et al. (2007) в своем исследовании также показали, что после поправок на пол, возраст и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, уровень СРБ не коррелировал с прогрессированием атеросклероза в сонных артериях.

При исследовании биомаркеров воспаления сосудистой стенки у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом во ВСА было установлено достоверное повышение содержания Lp-PLA₂ – 343,5 [297,0; 400,0] нг/мл, как по сравнению с группой больных без прогрессирования каротидного атеросклероза – 284,0 [215,0; 341,0] нг/мл ($p=0,0006$), так и с группой контроля – 210,0 [197,0; 243,0] нг/мл ($p<0,0006$). Ранее проведенные исследования по оценке прогностического значения Lp-PLA₂ показали, что масса и активность Lp-PLA₂ является предиктором развития инсульта вне зависимости от предшествующего цереброваскулярного анамнеза [Ballantyne C.M. et al., 2005; Elkind M.S. et al. 2006]. В исследовании VA-HIT, проведенном Robins S. Y. et al. (2008) у пациентов, перенесших ОНМК или ТИА повышение уровня Lp-PLA₂ указывает на увеличение риска развития повторного инсульта. Cuschiara B.L. et al. (2009) в своем исследовании установили, что содержание и активность Lp-PLA₂ были в значительной степени ассоциированы с наличием

стеноза крупных сосудов, превышающим 50%, с соответствующими клиническими проявлениями.

Также было выявлено достоверное повышение уровня TNF- α в основной группе 69,1 [40,0; 124,0] пг/мл по сравнению с больными без прогрессирования стеноза во ВСА – 41,7 [30,4; 57,4] пг/мл ($p=0,001$) и группой контроля – 17,5 [14,0; 23,0] пг/мл ($p<0,001$), что, возможно, говорит о текущих деструктивных процессах при прогрессировании атеросклероза. Кроме того, отмечена тенденция к низкому содержанию противовоспалительного цитокина – IL-10 в сыворотке крови пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса по сравнению с пациентами без нарастания стеноза в сонных артериях (14,2 [12,2; 19,5] и 18 [15,8; 21,0] пг/мл соответственно; $p=0,07$). Данный факт, может свидетельствовать о снижении противовоспалительного и подавляющего компонентов в развивающемся воспалительном процессе и неоангиогенезе у пациентов основной группы. При исследовании других биохимических показателей (неоптерина, IL-6, FGF, VEGF) достоверно значимых различий между группами больных получено не было (табл. 3), однако содержание неоптерина, IL-6, VEGF как в группе больных с прогрессированием атеросклеротического процесса в ВСА, так и без, было достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$).

Таблица 3

Биомаркеры воспаления сосудистой стенки у пациентов с атеросклерозом ВСА

Показатель	I группа	II группа	P	Группа контроля
Lp-PLA₂, нг/мл	343,5[297,0;400,0] #*	284,0[215,0;341,0] #*	0,0006	210,0[197,0;243,0] *
Неоптерин, нг/мл	11,5[4,6;26,5]*	7,7[4,9;14,0]	0,27	6,0[3,5; 9,0] *
TNF-α, пг/мл	69,1[40,0;124,0] #*	41,7[30,4;57,4] #*	0,001	17,5[14,0; 23,0]*
FGF, пг/л	11,3[8,2;16,7]	9,6[6,5;14,4]	0,14	10,6 [8,9; 15,2]
VEGF, пг/мл	53,2[33,6;72,0]*	55,9[36,2;71,6]*	0,93	30,0[27,4; 39,6]*
IL-6, пг/мл	11,9[9,6;23,4]*	12,9[10,7;17,5]*	0,85	6,8[6,0; 12,6]*
IL-10, пг/мл	14,2[12,2;19,5]*	18,0[15,8;21,0]*	0,07	8,7[7,6; 13,0]*

* отличие показателей обследованных больных от группы контроля ($p<0,05$)

отличие показателей между группами больных

Отдельно был проведен анализ биомаркеров воспаления сосудистой стенки тех пациентов, у которых при ДС БЦА были выявлены нестабильные атеросклеротические бляшки. Согласно классификации Grey-Weale к нестабильным были отнесены АСБ с преобладанием гиподенсивного компонента, что соответствует 1 и 2 типу АСБ, а к стабильным АСБ с преимущественно гиперденсивным УЗ-сигналом (3 и 4 тип АСБ). Выявлено достоверно значимое повышение Lp-PLA₂ (340,0 [294,0; 500,0] нг/мл), TNF- α (69,3 [50,4; 122,0] пг/мл), VEGF (64,3 [52,2; 82,4] пг/мл) в группе пациентов с нестабильными АСБ по сравнению с группой лиц со стабильной структурой АСБ, где значения этих показателей равнялись (295,5 [224,0; 360,0] нг/мл; 41,7 [28,5; 60,0] пг/мл; 43,0 [33,1; 69,3] пг/мл соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Биомаркеры воспаления сосудистой стенки у обследованных в зависимости от характеристики АСБ (по Grey-Weale)

Показатель	Нестабильная АСБ (+), n=25	Стабильная АСБ (+), n=75	P	Группа Контроля
Lp-PLA₂, нг/мл	340,0[294,0;500,0]^{#*}	295,5[224,0;360,0]^{#*}	0,01	210,0[197,0;243,0]*
Неоптерин, нг/мл	11,0[5,3;22,3]*	8,5[4,8;22,0]*	0,71	6,0[3,5; 9,0]*
TNF-α, пг/мл	69,3[50,4;122,0]^{#*}	41,7[28,5;60,0]^{#*}	0,00008	17,5[14,0; 23,0]*
FGF, пг/л	12,4[8,2;16,8]	9,7[6,9;17,5]	0,19	10,6 [8,9; 15,2]
VEGF, пг/мл	64,3[52,2;82,4]^{#*}	43,0[33,1;69,3]^{#*}	0,004	30,0[27,4; 39,6]*
IL-6, пг/мл	13,6[11,6;19,0]*	12,5[9,5;17,5]*	0,29	6,8[6,0; 12,6]*
IL-10, пг/мл	16,2[13,0;22,4]*	17,0[13,0;20,5]*	0,72	8,7[7,6; 13,0]*

* отличие показателей обследованных больных от группы контроля (p<0,05)

отличие показателей между группами больных

При анализе содержания биомаркеров воспаления сосудистой стенки у пациентов с развитием гиперплазии неоинтимы после проведения реконструктивных операций на ВСА было выявлено достоверное повышение уровня VEGF (59,0 [41,9; 90,0]) и Lp-PLA₂ (369,0 [280,0; 460,0]), а также снижение уровня противовоспалительного маркера интерлейкина-10 (13,4 [10,5;15,5]) по сравнению с пациентами с неосложненным течением

послеоперационного периода (53,9 [35,7; 69,2] (p=0,01); 301,0 [255,0; 362,0] (p=0,05) и 17,8 [14,1; 21,2] (p=0,003) соответственно) (табл. 5).

Таблица 5

Биомаркеры воспаления сосудистой стенки у пациентов после реконструктивных операций на ВСА

Показатель	Гиперплазия (+)	Гиперплазия (-)	P	Группа Контроля
Lp-PLA₂, нг/мл	369,0[280,0;460,0]^{#*}	301,0[255,0;362,0]^{#*}	0,05	210,0[197,0;243,0]*
Неоптерин, нг/мл	8,2[3,0;14,1]	9,0[5,0;26,0]*	0,21	6,0[3,5; 9,0]*
TNF-α, пг/мл	61,2[33,3;110,0]*	44,5[31,2;68,5]*	0,39	17,5[14,0; 23,0]*
FGF, пг/л	11,4[5,8;16,5]	10,2[7,5;15,4]	0,76	10,6 [8,9; 15,2]
VEGF, пг/мл	59,0[41,9;90,0]^{#*}	53,9[35,7;69,2]^{#*}	0,01	30,0[27,4; 39,6]*
IL-6, пг/мл	17,5[11,1;20,0]*	12,6[9,6;17,5]*	0,38	6,8[6,0; 12,6]*
IL-10, пг/мл	13,4[10,5;15,5]^{#*}	17,8[14,1;21,2]^{#*}	0,003	8,75[7,6; 13,0]*

* отличие показателей обследованных больных от группы контроля (p<0,05)

отличие показателей между группами больных

Характеристика системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом в системе ВСА

При анализе основных параметров гемостаза не было обнаружено достоверных отличий между обследованными группами пациентов, однако в целом при прогрессировании каротидного атеросклероза наблюдалась тенденция к худшим показателям (табл. 6).

При исследовании первичного тромбоцитарного звена гемостаза среди обследованных показатели агрегационной активности тромбоцитов были повышенными у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса. При этом достоверно низкие цифры Адр.- и АДФ-АТ в группе сравнения возможно связаны с адекватной чувствительностью к получаемой антиагрегантной терапии (табл. 6). Уровень D-димера у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса был достоверно выше, средние значения $1,4 \pm 0,6$ мкг/л по сравнению со II группой больных и группой контроля (p=0,05). Результаты согласуются с ранее полученными данными о том, что прогрессирующий атеросклероз в системе ВСА характеризуется стойкими протромбогенными изменениями со стороны крови – повышенной агрегацией тромбоцитов, увеличением уровня гематокрита, фибриногена,

вязкости крови, фактора фон Виллебранда, а также снижением фибринолитической активности крови и содержания антитромбина III, зачастую несмотря на регулярный прием аспирина [Суслина З.А. и соавт., 2012; Хамидова З.М., 2012]. Данный факт связан, по-видимому, с развитием индивидуальной резистентности к аспиринотерапии и сопровождается более высокой частотой атеротромботических цереброваскулярных событий. Кроме того, в атеросклеротически измененных артериях наибольшую роль в агрегационных процессах тромбоцитов играет связь фактора Виллебранда с гликопротеиновым рецептором тромбоцитов IIb/IIIa. В связи с этим обнаруженное нами значимое увеличение содержания фактора Виллебранда в плазме крови у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом наряду с повышением концентрации фибриногена можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции.

Таблица 6

Основные показатели системы гемостаза у пациентов с каротидным атеросклерозом

Показатель	I группа	II группа	P	Группа контроля
Гематокрит, %	42,1±4,8*	42,1±4,8*	0,16	39,3±2,1*
Фибриноген, г/л	4,1±0,8*	3,9±0,6*	0,62	3,2±0,2*
Антитромбин III, %	95,1±24,1*	98,9±16,5*	0,39	105,9±7,5*
Фактор фон Виллебранда, %	123,1±63,7*	113,7±59,6*	0,21	89,1±7,1*
Тромбоциты, тыс/мкл	216,0±67,5	198,8±56,8*	0,16	232±16*
D-димер, мкг/л	0,5-3,0^{#*}	менее 0,5^{#*}	0,05	менее 0,5*
АТ-Адр, %	41,6±22,1[#]	29,7±16,7[#]	0,005	37,5±3,2
АТ-АДФ, %	34,1±18,1[#]	27,2±15,1[#]	0,06	35,7±2,7

* отличие показателей обследованных больных от группы контроля (p<0,05)

отличие показателей между группами больных

Особый интерес заслуживает анализ показателей системы гемостаза у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками (табл. 7). Было выявлено достоверное повышение концентрации фибриногена 4,4±0,5 г/л по сравнению с группой больных со стабильным течением атеросклеротического процесса – 4,1±0,6 г/л (p=0,01) и группой контроля 3,2±0,2 г/л (p<0,001), что может явиться отражением как активности продолжающегося тромбообразования, так и «острофазной» воспалительной реакции сосудистой

стенки. Подтверждением могут явиться и результаты исследования D-димера, который также статистически значимо выше в группе лиц с нестабильной АСБ. Перекрестная активация провоспалительных механизмов и системы коагуляции приводит к инициации и усугублению процессов тромбообразования. Дестабилизация АСБ сопровождается образованием в большом количестве биологически активных веществ, обладающих протромбогенным и провоспалительным действием. Моноциты, макрофаги, активированные Т-лимфоциты, нейтрофилы, дегранулированные тучные клетки вырабатывают прокоагулянтные вещества, приводящие к инициации каскада коагуляции

Таблица 7

Основные показатели системы гемостаза у обследованных
в зависимости от характера АСБ

Показатель	Нестабильная АСБ (+), n=25	Стабильная АСБ (+), n=25	Р	Группа контроля
Гематокрит, %	40,5±4,5	42,6±4,8*	0,06	39,3±2,1*
Фибриноген, г/л	4,4±0,5^{#*}	4,1±0,6^{#*}	0,01	3,2±0,2*
Антитромбин III, %	96,6±31,1	97,9±15,16	0,81	105,9±7,5
Фактор фон Виллебранда, %	99,6±56,6	114,9±76,4	0,26	89,1±7,1
Тромбоциты, тыс/мкл	221,2±71,8	200,5±57,1*	0,27	232,0±16,0*
D-димер, мкг/л	0,5-3,0^{#*}	менее 0,5[#]	0,02	менее 0,5*
АТ-Адр, %	37,1±20,8	33,2±19,3	0,46	37,5±3,2
АТ-АДФ, %	33,3±17,7	28,6±16,1	0,34	35,7±2,7

* отличие показателей обследованных больных от группы контроля (p<0,05)

отличие показателей между группами больных

[Libby P., 2002]. При атеросклеротическом поражении нарушения гемостаза приводят к снижению атромбогенности эндотелия, повышению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, повышению активности факторов свертывания и снижению активности антикоагулянтов, угнетению фибринолитических свойств эндотелия, что усугубляет развитие атеротромбоза [Танащян М.М., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005; Танащян М.М. и соавт., 2011; Libby P., 1995]. Многочисленными исследованиями показано, что атеротромботическая реализация церебральных сосудистых событий сопровождается нестабильностью АСБ с высокой инфильтрацией ее воспалительными клетками [Fisher M. et al., 2005; Sangiorgi G. et al., 2006].

Нами был проведен анализ корреляционных связей между показателями гемореологии и гемостаза и биомаркеров воспаления сосудистой стенки. Была выявлена взаимосвязь между уровнем Lp-PLA₂ и концентрацией фибриногена ($r=0,32$) и D-димеров ($r=0,28$) (рис. 3), содержанием СРБ с уровнем D-димеров ($r=0,26$) и фактором фон Виллебранда ($r=0,27$), уровнем неоптерина с показателями АТ-Адр ($r=0,23$), а также отрицательная корреляционная связь концентрации FGF с концентрацией антитромбина III ($r= -0,23$).

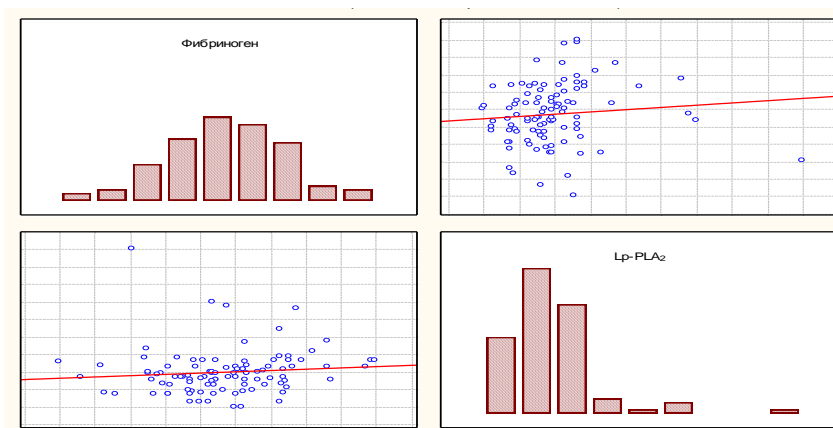


Рисунок 3. Корреляция Lp-PLA₂ с фибриногеном ($r=0,32$, $p<0,05$).

Выявленная положительная корреляционная зависимость фибриногена и D-димеров с Lp-PLA₂ свидетельствует о связи провоспалительного и протромботического звеньев атеросклеротического процесса между собой. Эти данные также получены и другими авторами [Danesh et al., 2005; Khuseyinova N. et al., 2005], где показана взаимосвязь между Lp-PLA₂ и прокоагулянтными маркерами. Еще одним подтверждением наших данных является исследование, проведенное Kardara D. et al. (2011), где было установлено, что полиморфизм гена, кодирующего Lp-PLA₂, ассоциирован с статистически значимо высоким уровнем фибриногена.

Динамическое исследование биомаркеров воспаления и коагуляции

При повторном биохимическом обследовании установлено (табл. 6), что уровень СРБ в выделенных группах больных достоверно не отличался как при первичном, так и при динамическом исследовании (I – 3,7 мг/л [1,7; 8,9], 4,1 мг/л [2,0; 9,5], $p=0,84$ и II – 2,6 мг/л [0,0; 7,6], 2,8 мг/л [1,0; 7,9], $p=0,85$).

Уровень Lp-PLA₂ значимо увеличивался у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса во ВСА (343,5 нг/мл [297,0; 400,0], 475,0 нг/мл [360,0; 620,0], $p=0,000001$), в то время как у пациентов группы сравнения достоверно не изменялся, незначительно снижаясь в динамике (284,0 нг/мл [215,0; 341,0], 253,5 нг/мл [200,0; 305,0], $p=0,24$). Содержание неоптерина у исследуемых больных также достоверно не отличалось в основной группе и группе сравнения при первом и втором визитах.

Таблица 8

Показатели биомаркеров воспаления у пациентов с прогрессированием каротидного атеросклероза

Показатель	Основная группа		P	Группа сравнения		P
	Первый визит	Второй визит		Первый визит	Второй визит	
СРБ, мг/л	3,7[1,7;8,9]	4,1[2,0;9,5]	0,84	2,6[0,0;7,6]	2,8 [1,0;7,9]	0,85
Lp-PLA ₂ , нг/мл	343,5[297;400]	475[360;620]	0,000001	284[215;341]	253,5[200;305]	0,24
Неоптерин, нг/мл	11,5[4,0;26,5]	9,1[2,6;22,6]	0,18	7,7[4,9;14,0]	6,3[4,5;11,5]	0,89
TNF- α , пг/мл	69,1[40,0;124,0]	130,0[56,2;173,0]	0,002	41,7[30,4;57,4]	51,3[41,0;65,7]	0,0007
FGF, пг/л	11,3[8,2;16,7]	13,8[7,9;16,9]	0,25	9,6[6,5;14,4]	8,4[6,1;13,5]	0,42
VEGF, пг/мл	53,2[33,6;72]	73,1[50,0;98,6]	0,0001	55,9[36,2;71,6]	60,0[45,0;84,7]	0,006
IL-6, пг/мл	11,9[9,6;23,4]	20,1[14,6;26,6]	0,005	12,9[10,7;17,5]	15,5[12,7;18,0]	0,009
IL-10, пг/мл	14,2[12,2;19,5]	12,9[9,1;18,5]	0,24	18,0[15,8;21,0]	16,4[10,4;24,0]	0,13

Кроме того, всем пациентам проводилось динамическое исследование про- и противовоспалительных цитокинов. Анализ содержания TNF- α и IL-6 показал, что их содержание достоверно увеличивалось как в группе с прогрессированием атеросклеротического процесса, так и без него (TNF- α – 69,1 пг/мл [40,0; 124,0], 130,0 пг/мл [56,2; 173,0], $p=0,002$ и 41,7 пг/мл [30,4; 57,4], 51,3 пг/мл [41,0; 65,7], $p=0,0007$; IL-6 – 11,9 пг/мл [9,6; 23,4], 20,1 пг/мл [14,6; 26,6], $p=0,005$ и 12,9 пг/мл [10,7; 17,5], 15,5 пг/мл [12,7; 18,0], $p=0,009$). Противовоспалительный биомаркер воспаления сосудистой стенки IL-10 существенно не изменялся в обеих группах больных, хотя его содержание у пациентов основной группы было несколько ниже (I – 14,2 пг/мл [12,2; 19,5],

12,9 пг/мл [9,1; 18,5], $p=0,24$; II – 18,0 пг/мл [15,8; 21,0], 16,4 пг/мл [10,4; 24,0], $p=0,13$). Уровень фактора роста фибробластов как у пациентов основной группы, так и в группе сравнения достоверно не менялся, в то время как фактор роста эндотелия сосудов существенно увеличивался как в I (53,2 пг/мл [33,6; 72,0], 73,1 пг/мл [50,0; 98,6], $p=0,0001$), так и во II группе (55,9 пг/мл [36,2; 71,6], 60,0 пг/мл [45,0; 84,7], $p=0,006$).

Повторное исследование параметров крови проводилось на фоне гемангиокорректорной терапии (антиагрегантами, статинами), однако даже при этом лечении в группе с прогрессированием атеросклероза в сонных артериях наблюдалось значимое повышение уровня биомаркера воспаления сосудистой стенки – Lp-PLA₂. Данный факт свидетельствует о недостаточном воздействии стандартной терапии на процессы воспаления, деструкции и неоангиогенеза у пациентов со стенозирующим поражением сонных артерий. В то же время увеличение уровней TNF- α , VEGF и IL-6 на фоне лечения наблюдалось в обеих группах пациентов с каротидным атеросклерозом независимо от степени его активности. Эти данные могут указывать на отсутствие специфичности этих биомаркеров в отношении атеросклероза сонных артерий, в то время как Lp-PLA₂ может претендовать на роль высокоспецифичного лабораторного маркера активности сосудистого поражения ВСА.

ВЫВОДЫ

1. Прогрессирование атеросклеротического поражения каротидной системы нередко (в 45% случаев) сопровождается появлением новой или ухудшением имеющейся неврологической симптоматики.
2. Инструментально верифицированное прогрессирование атеросклероза в системе внутренней сонной артерии (увеличение степени стеноза и изменение характера поверхности и структуры АСБ) сопряжено с выраженными изменениями биомаркеров воспалительной реакции сосудистой стенки и неоангиогенеза – липопротеин-ассоциированной

фосфолипазы A₂, фактора некроза опухоли альфа и фактора роста эндотелия сосудов.

3. Сочетание повышенных значений агрегационной активности тромбоцитов, уровня фибриногена, D-димера наряду с атерогенными изменениями липидограммы характеризует состояние систем гемореологии и гемостаза у пациентов с прогрессирующим каротидным атеросклерозом.
4. Установлены корреляции основных биомаркеров воспалительной реакции сосудистой стенки и атеросклероза (Lp-PLA₂) с уровнем фибриногена и D-димера, что свидетельствует о тесной взаимосвязи протекающих провоспалительных и прокоагулянтных механизмов при атеросклеротическом процессе во внутренней сонной артерии.
5. Достоверное повышение уровня Lp-PLA₂ у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, в том числе после реконструктивных операций на сонных артериях с развитием рестеноза, указывает на высокую прогностическую значимость этого показателя как специфического маркера каротидного атеросклероза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с имеющимися анамнестическими данными за наличие распространенного атеросклеротического процесса (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, перемежающаяся хромота) рекомендовано определение уровня Lp-PLA₂ не реже 1 раза в год для своевременной стратификации групп риска острых атеротромботических событий.
2. При высоком риске развития ишемических нарушений кровообращения рекомендуется следующая панель биомаркеров для определения: Lp-PLA₂, фибриноген, D-димер, что может в ряде случаев (при невозможности выполнения ДС БЦА) явиться альтернативой для мониторинга степени прогрессирования и активности атеросклеротического процесса.

3. В перспективе разработка тест-чипов для амбулаторного определения Lp-PLA₂ позволит быстро и точно определить группу риска развития сосудистых событий, в том числе в каротидной системе, с целью их своевременной профилактики.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Танащян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Костырева М.В. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции. **Клиническая неврология.** №3, 2013г, стр. 16-23.
2. Танащян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. **Терапевтический архив.** №10, 2013г, стр. 34-42.
3. Танащян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С., Максюткина Л.Н., Раскуражев А.А. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** №4, 2013 г, стр. 4-9.
4. Танащян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С., Максюткина Л.Н., Раскуражев А.А. Клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза. Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. №1, 2013 г, стр. 38-42.
5. Танащян М.М., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю., Омельченко Н.Г., Орлов С.В., Максюткина Л.Н., Хамидова З.М. Асимптомные стенозы сонных артерий и факторы риска ишемических НМК. Сборник тезисов X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород. 17-21 июня 2012 г, стр. 163.
6. Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю., Лагода О.В., Танащян 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, стр. 57-58.
7. Петрухина С.Ю., Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Танащян М.М. С-реактивный белок при стенозах внутренней сонной артерии у больных с метаболическим синдромом: маркер нестабильности атеросклеротической бляшки. Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром. Сборник тезисов научно-практической конференции, 27-28 сентября 2012 года, Санкт-Петербург, стр. 73-74.
8. Танащян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В. Ишемические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: состояние

стенки внутренней сонной артерии. Сборник тезисов II национального конгресса «Кардионеврология». Москва, 4-5 декабря 2012 г, стр. 390.

9. Хамидова З.М., Танащян М.М., Костырева М.В., Шабалина А.А., Лагода О.В., Абрамычева Н.Ю., Максюткина Л.Н., Раскуражев А.А. Значение параметров системы гемостаза в оценке эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с церебральным атеросклерозом. Сборник тезисов II национального конгресса «Кардионеврология». Москва, 4-5 декабря 2012 г, стр. 390.
10. Танащян М.М., Лагода О.В., Максюткина Л.Н., Хамидова З.М. Маркеры прогрессирования атеросклероза как предикторы развития кардиоцеребральных событий. Сборник тезисов II национального конгресса «Кардионеврология». Москва, 4-5 декабря 2012 г, стр. 394.
11. Максюткина Л.Н., Танащян М.М., Лагода О.В., Шабалина А.А., Костырева М.В. Маркеры прогрессирования атеросклероза и состояние стенки внутренней сонной артерии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спецвыпуск 12. Материалы московского международного форума кардиологов, 26-28 марта 2013 года, Москва, стр. 260-261.
12. L.N. Maksyutkina, A.A.Shabalina, M.V. Kostyрева, S.Y. Petrukhina, A.A. Raskurazev, O.V. Lagoda, M.M. Tanashyan. Plaque morphology and Biomarkers of Carotid Atherosclerosis. 22nd European Stroke Conference, London, United Kingdom, 28-31 may 2013, p. 759.
13. Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Шабалина А.А., Костырева М.В., Танащян М.М. Цереброваскулярные заболевания: состояние стенки внутренней сонной артерии и маркеры атеросклероза. Материалы и тезисы международного курса «Nexus Medicus», 25-26 апреля 2013 года, Ульяновск, стр. 162.
14. Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Шабалина А.А., Костырева М.В. Маркеры развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза у пациентов после ангиореконструктивных операций на сонных артериях. Материалы и тезисы 24-ой (XXVIII) Международной конференции Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов, Июнь, 28-30, Новосибирск, стр. 257-258.

СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Суслина З.А., Танащян М.М., Костырева М.В., Шабалина А.А., Лагода О.В., Максюткина Л.Н. «Способ выявления развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза сонных артерий после ангиореконструктивных операций на них у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом» (регистрационный № 2013104016 от 31.01.2013).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АТ-Адр (АДФ) – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина (АДФ)

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ИМТ – индекс массы тела

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

МС – метаболический синдром

(О)НМК – (острые) нарушения мозгового кровообращения

СРБ – С-реактивный белок

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХС – холестерин

(Х)ЦВЗ – (хронические) цереброваскулярные заболевания

IL – интерлейкин

FGF – фактор роста фибробластов

Lp-PLA₂ – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов