

АННУШКИН ВЛАДИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ:
КЛИНИКО-БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ**

3.1.24 – Неврология

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Танашян Маринэ Мовсесовна

доктор медицинских наук

Шабалина Алла Анатольевна

Официальные оппоненты:

Соловьева Элла Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующая научно-исследовательской лабораторией биомедицинских исследований в неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ройтман Александр Польевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

при ФГБНУ НЦН,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Сосудистые катастрофы, и в том числе нарушения мозгового кровообращения (НМК), являются важнейшей, неуклонно растущей проблемой 21-го века со значимыми медицинскими и социально-экономическими последствиями (Feigin V.L. et al., 2022). Атеросклероз – хроническое мультифакториальное заболевание, характеризующееся обменными нарушениями и сопровождающееся поражением стенки артерий эластического и мышечно-эластического типа. Атеросклероз ветвей дуги аорты и артерий, питающих головной мозг, является ведущей причиной развития НМК, что отражается в превалировании атеротромботического генеза их развития (Boursin P. et al., 2018).

Несмотря на достигнутый прогресс, благодаря широкому внедрению инновационных технологий диагностики и лечения, проблема моделирования риска, а также первичной и вторичной профилактики ишемической цереброваскулярной патологии (ЦВП), развивающейся на фоне атеросклеротического поражения церебральных артерий, по-прежнему остается актуальной. Наибольший вклад в развитии НМК на фоне атеросклероза вносят разнообразные изменения в системе кровь-сосудистая стенка [Соловьева Э. Ю., 2020].

За последние три десятилетия было определено немалое количество потенциально проатерогенных/атеропротективных биомаркеров крови. Известно, что воспаление является ключевым звеном на всех стадиях атеросклероза – от его начала до тромботических осложнений. Так, в 2016 году Verntsson J. с соавт. при оценке корреляции биомаркеров с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний показали достоверную значимость сывороточного орозомукоида, а в 2019 году Сао Y. с соавторами выявили достоверную значимость сывороточного остеопротегерина. В 2019 году Mahata S.K. и соавт. по результатам своего исследования заявили о том, что хромогранин А имеет непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза, в т.ч. на животных моделях. Сочетание ультразвуковых характеристик сосудистой стенки с биомаркерами крови представляет модель для эффективной стратификации риска и может быть рассмотрена для оценки прогрессирования цереброваскулярного здоровья пациента.

Правильная мотивация и приверженность к лечению наиболее значимы при долгосрочной терапии хронических заболеваний. Поиск вариантов оценки приверженности к лечению является важной задачей научного мира. До сих пор так и не найдены «золотой стандарт» и универсальный метод увеличения приверженности к лечению, в т.ч. их влияние на течение основного заболевания (Лукина Ю. В. соавт., 2017).

Основным терапевтическим подходом к лечению и профилактике НМК на фоне церебрального атеросклероза является применение антитромботической и липидснижающей терапии, однако давно и широко используются методы хирургической реваскуляризации головного мозга (Wang J. et al., 2022). К ангиореконструктивным методам лечения стенозирующего процесса внутренней сонной артерии (ВСА) относятся: каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) и каротидная ангиопластика со стентированием (КАС). Наряду с несомненным позитивным эффектом улучшения перфузии головного мозга от их проведения, необходимо учитывать и некоторые негативные последствия (в частности, немые очаги ишемии мозга, рестенозы) (Танашян М. М. и др., 2019). Нарушение структурной целостности сосуда также ассоциируется с дальнейшим прогрессированием атерогенеза, повреждающим

гемостатические механизмы (Radak D. et al., 2017). Отмечено значимое повышение различных биомаркеров после КЭАЭ, что может объясняться более протяженным повреждением всех слоев артериальной стенки, в то время как КАС сопровождается меньшими изменениями в концентрации провоспалительных биомаркеров, коррелирующих со снижением частоты послеоперационных осложнений (инсульт, когнитивные нарушения, рестеноз) (Mérei Á. et al., 2018). Эти результаты позволили сконцентрировать внимание на пациентах, перенесших каротидную ангиопластику со стентированием.

На сегодня существует большое количество данных о самых разнообразных биомаркерах атеросклероза, однако поиск новых показателей, определение их значимости, а также формирование высокоточных биомаркерных панелей для оценки и прогнозирования риска прогрессирования атеросклеротического поражения является безусловно актуальной проблемой и темой научного поиска.

Цель исследования

Оценка течения церебрального атеросклероза у пациентов с поражением внутренней сонной артерии по результатам клинического и лабораторно-ультразвукового обследований, в том числе после каротидной ангиопластики со стентированием.

Задачи исследования

1. Уточнить влияние приверженности к лечению на риск прогрессирования церебрального атеросклероза у пациентов с ЦВП.
2. Оценить влияние лечения, в т.ч. каротидной ангиопластики со стентированием, на клинические проявления ЦВП.
3. Определить возможные корреляции биомаркеров крови при атеросклеротическом поражении ВСА у пациентов с ЦВП.
4. Сформировать прогностические критерии прогрессирования церебрального атеросклероза у пациентов с ЦВП.

Научная новизна

- Впервые показана роль приверженности к различным характеристикам лечения у лиц с проявлениями ЦВП как важного фактора риска прогрессирования церебрального атеросклероза.
- Впервые проведено исследование клинического течения церебрального атеросклероза (на примере каротидной системы) во взаимосвязи с его лабораторной верификацией, включая ранее неизученные при этой форме патологии биомаркеры крови (орозомукоид, металлопротеиназы (1,9), остеопротегерин, хромогранин А).
- Уточнена проатерогенная роль ряда биомаркеров в развитии атеросклеротического поражения церебральных сосудов. Показана прогностическая значимость некоторых биомаркеров воспаления для определения прогрессирования каротидного атеросклероза, в том числе после КАС.
- Определены клиничко-лабораторные критерии прогрессирования церебрального атеросклероза у пациентов с ЦВП.

- Разработана диагностическая шкала биомаркерной оценки индивидуального риска прогрессирования церебрального атеросклероза ВСА у пациентов с ЦВП.

Теоретическая и практическая значимость

- Уточнен вклад приверженности к лечению как фактора, влияющего на прогрессирование церебрального атеросклероза и его клинические проявления.
- Выявлены новые биомаркеры-предикторы прогрессирования церебрального атеросклероза при сосудистой патологии головного мозга – остеопротегерин и орозомукоид.
- Разработанная диагностическая шкала биомаркерной оценки индивидуального риска прогрессирования церебрального атеросклероза может служить основой для дальнейшей разработки таргетного вмешательства с целью первичной и вторичной профилактики ЦВП.
- Предложенный алгоритм динамического наблюдения за пациентами позволяет использовать персонализированный подход к группам пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования церебрального атеросклероза.

Методология и методы исследования

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва) с 2020 по 2022 гг. Клиническая часть выполнялась на базе 1-го неврологического отделения и группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии нейрохирургического отделения, лабораторная и ультразвуковая части исследования в отделе лабораторной диагностики и отделе ультразвуковой диагностики, соответственно. Использовался дизайн двухточечного проспективного исследования.

Объектом настоящего исследования явились пациенты с преимущественным атеросклеротическим поражением системы ВСА – как наиболее модельной в плане изучения церебрального атеросклероза. Было обследовано 130 лиц с различными проявлениями ЦВП и гемодинамически значимым стенозом ВСА. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от метода лечения и временного промежутка после КАС.

Всем пациентам было проведено детальное клинико-неврологическое обследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, лабораторное исследование уровня биомаркеров в крови – липидный профиль, общий и биохимический анализ, параметры гемостаза, эндотелиальной дисфункции и воспаления. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН г. Москва 25.11.2020 № 9-5/20.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При проспективном наблюдении в течение 1 года высокая приверженность к лечению сочетается со сдвигом биомаркеров в сторону атеропротективного ряда на фоне отсутствия клинического ухудшения церебрального атеросклероза.
2. Увеличение степени стеноза ВСА у пациентов при проспективном наблюдении ассоциировано как с клиническим прогрессированием ЦВП, так и с большим исходным

уровнем концентрации ряда показателей, характеризующих атерогенез и воспаление (липопротеин (а), ММР-1, ММР-9, ТИМР-1, орозомукоид, остеопротегерин).

3. При проспективном годовом наблюдении после проведенной КАС отмечено благоприятное изменение соотношения корреляций биомаркеров в сторону атеропротективного спектра при изначально выявленном преимущественно проатерогенном паттерне.
4. Установленная взаимосвязь изменения ультразвуковых характеристик сосудистой стенки с маркером индуцирования трансдифференцировки эндотелиоцитов – остеопротегерином, позволяет предполагать его использование для оценки изменения структуры атеросклеротической бляшки.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объёмом выборки пациентов, чёткой постановкой цели и задач, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, применением корректных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 6-го неврологических отделений, 1-го и 2-го нейрохирургических отделений с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения медицинской нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, отдела лучевой диагностики, отдела ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Материалы диссертационной работы были представлены на XXII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 13-14 апреля 2023), Российском форуме по тромбозу и гемостазу (Москва, 2020, 2022), на VIII и IX конгрессах EAN (онлайн формат 2022, 2023), на «Нейрофоруме – 2023» (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 6 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологических и нейрохирургических, консультативно-диагностического отделений, многопрофильного клиничко-диагностического центра ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, тестирование когнитивных функций, оценка сосудистых факторов риска, сбор и обработка биоматериала (образцы крови), назначено лечение и проведено динамическое наблюдение за больными по утвержденному протоколу. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

Выражаю благодарность за помощь в выполнении диссертационной работы старшим научным сотрудникам 1-го неврологического отделения, к.м.н. Лагода О.В. и к.м.н. Раскуражеву А.А., руководителю группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии к.м.н. Щипакину В.Л.

Структура и объём диссертации

Текст диссертации изложен на 140 листах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 27 рисунков. Диссертация включает следующие разделы: оглавление, список сокращений и условных обозначений, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературных источников. Библиографический указатель содержит 31 отечественных и 126 зарубежных источников литературы, а также 13 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

МАТЕРИАЛ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнялась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва). Клиническое обследование пациентов проводилось на базе 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (руководитель отделения – член-корреспондент РАН М.М. Танащян) и группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН (руководитель – к.м.н. В.Л. Щипакин) Лабораторные исследования выполнялись в отделе лабораторной диагностики (руководитель – д.м.н. А.А. Шабалина). Ультразвуковая диагностика проводилась в лаборатории ультразвуковых исследований (руководитель – д.м.н. А.О. Чечёткин).

Общий дизайн исследования

В основу настоящей работы легло клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование 130 лиц с различными проявлениями ЦВП и значимым стенозом ВСА более 50%. Особенностью исследования явилось наблюдение за пациентами в динамике в сроках от 1 года до 7 лет, в том числе за 80 пациентами, перенесшими ангиореконструктивное вмешательство – КАС в разные периоды, подписавшими добровольное информированное согласие на проведение обследования, лечения и обработку персональных данных.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие у пациента подтвержденной ЦВП (хроническая ишемия мозга или перенесенное острое НМК) на фоне церебрального

атеросклероза, верифицированного с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий значимого атеросклеротического поражения ВСА; ангиореконструктивные операции ВСА (у части больных) по поводу гемодинамически значимого стеноза ВСА за 3-5 лет до настоящего исследования; наличие подписанного информированного согласия на проведение обследования и лечения, а также обработку персональных данных. Критерии невключения: воспалительные или инфекционные заболевания, перенесенные менее чем за 3 месяца до проведения обследования и взятия крови; противопоказания для МРТ – исследования; тяжелая соматическая патология. Критериями исключения пациентов из исследования стали: отказ от обследования и лечения, декомпенсация хронического соматического заболевания на момент обследования.

Диагноз ЦВП устанавливался на основании результатов клинического осмотра и сбора анамнеза и подтверждался на основании лабораторного и инструментального, в том числе ультразвукового и нейровизуализационного обследований.

Клиническое обследование пациентов

Клиническое обследование пациентов включало подробный сбор жалоб, данных общего и семейного анамнеза с установлением основных факторов риска развития ЦВП, сопутствующей патологии, приверженности к лечению, исследование соматического и неврологического статуса. Оценивалось курение и злоупотребление алкоголем, семейный анамнез.

Проводилось тестирование по шкалам: Монреальской шкале оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), модифицированной шкале Рэнкина (mRs или MRS), адаптированной количественной неврологической шкалы А.И. Федина (далее амбулаторная шкала), госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale); оценивался индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index - RMI).

Проводилась оценка приверженности к лечению с помощью теста количественной оценки приверженности (КОП-25) и отечественного опросника приверженности терапии (ОПТ).

Ультразвуковые методы обследования

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполняли на приборе iU22 (Philips, Нидерланды) линейным датчиком L9-3 с частотой 3-9 МГц. При стандартном исследовании определяли следующие характеристики атеросклеротической бляшки каротидного синуса со стороны планируемой операции: экзогенность, наличие и выраженность кальциноза, состояние поверхности и протяженность бляшки, степень стеноза.

Оценку степени атеросклеротического стеноза производили на основании ультразвуковых доплерографических критериев мультипараметрического подхода, предложенного экспертами исследовательской нейросонологической группы Всемирной федерации неврологии, которые соответствуют ангиографическим стенозам, измеренных методом NASCET.

Лабораторные методы обследования

Исследование биоматериала проводилось на базе отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель - д.м.н. А.А. Шабалина), аккредитованного в Федеральной службе Росаккредитации в соответствии с принятым регламентом.

Образцы крови получены при кубитальной венопункции в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований. Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа выполнены в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4— 2008.

Изучали следующие показатели:

- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- параметры гемостаза: агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и адреналином (АТ-АДФ %, АТ-адр %), фибриноген (ФГ, г/л), металлопротеазу 13 (ADAMTS-13, ед/мл), тканевой активатор плазминогена (t-РА, нг/мл), ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1, ед/мл);
- показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), липопротеины низкой (ЛПНП, ммоль/л) и высокой (ЛПВП, ммоль/л) плотности, малую атерогенную субъединицу (sЛПНП, мг/дл), адипонектин (ADPN, мкг/мл), липопротеин (а) (Lp (a), мг/дл), эндогенный регулятор метаболизма липидов и глюкозы семейства фактора роста фибробластов (FGF-21, пг/мл), липидзависимую фосфолипазу А2 (Lp-PLA2, нг/мл);
- показатели функции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза: систему оксида азота (NO, NO₂, NO₃ мкмоль/л), молекула межклеточной адгезии – 1 (ICAM-1, нг/мл), фактор роста эндотелия А (VEGF-A, пг/мл), растворимый тромбомодулин (р-ТМ, пг/мл);
- маркеры воспаления, деградации внеклеточного матрикса, ассоциированные с атерогенезом: матриксные металлопротеиназы 1 и 9 (MMP-1, MMP-9, пг/мл) тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1, нг/мл), интерлейкин 1 (IL-1, пг/мл), интерлейкин 6 (IL-6, пг/мл), асимметричный диметиларгинин (ADMA, мкмоль/л), альфа-1- кислый гликопротеин (орозомукоида) (ORM, мг/дл), хромогранин А (CgA, мкг/л), остеопротегерин (OPG, пг/мл);

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12 (StatSoft, США) и на языке программирования R (версия 4.2.1) в программной оболочке RStudio, версия 2022.12.0 (подключаемые модули: «tidyverse», «Hmisc», «corr», «corrplot», «ggstatsplot»). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel.

Количественные признаки в данной работе представлены с помощью медианы и квартилей. Качественные данные указывались в виде абсолютных частот и процентов. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивалось с использованием теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, анализа эксцесса и асимметрии. Различия между двумя группами оценивались с использованием t-критерия

Стьюдента для зависимых групп, а также W-критерия Уилкоксона при ненормальном распределении. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и относительных долей. Динамика в таблицах сопряженности оценивались с помощью критерия Мак-Немара. Для оценки совместной изменчивости количественных и порядковых переменных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Визуализация матрицы корреляций произведена с помощью коррелограмм, где представлены только значимые ассоциации ($P < 0,05$), а площадь квадрата пропорциональна модулю коэффициента ранговой корреляции; квадратами выделены сгруппированные по методу иерархической кластеризации переменные. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование вошли 130 пациентов с ЦВП (63 женщины (48,5%) и 67 мужчин (51,5%)) с медианой возраста 67 лет [63;70].

В соответствии с основной целью работы пациенты были разделены на группы: пациенты с атеросклеротическим стенозом ВСА 50% и более, получавшие консервативную терапию (группа I – 50 человек); пациенты с атеросклеротическим стенозом ВСА 50% и более, которым была выполнена КАС (группа II – 50 человек); пациенты, перенесшие в анамнезе КАС за 3-5 лет до данного обследования (группа III – 30 человек). Пациенты сравнивались в соответствующем порядке внутри группы в «первой» и во «второй» точках через 1 год наблюдения. Помимо этого, «вторая точка» в группе проспективного годового наблюдения после КАС сравнивалась с группой, в которой исследуемые перенесли хирургическое лечение в анамнезе (5-7 лет назад).

При нарастании сужения просвета ВСА на 10% и более от исходных величин (при соблюдении идентичности ультразвукового исследования на уровне аппаратуры и исследователя) было диагностировано наличие прогрессирования атеросклероза во ВСА. На основании этого I группа была разделена на две подгруппы: с прогрессированием атеросклероза (I a) ($n=12$) и без прогрессирования атеросклероза (I b) ($n=38$).

Неврологическая характеристика больных I группы (консервативная терапия) за период годового наблюдения

Среди 50 пациентов этой группы, находившихся на консервативном лечении под наблюдением в течение $12,2 \pm 1,9$ месяцев, у 1/3 (16) пациентов (32%) в анамнезе было перенесенное НМК по ишемическому типу (преимущественно атеротромботического генеза). Наиболее частой жалобой у обследованных был шум в ушах – у 31 человека (60%). Когнитивные и вестибулярные нарушения отмечены у 26 исследованных (52%). За период динамического наблюдения у 5 пациентов (10%) этой группы развилось острое НМК со стойкой неврологической симптоматикой – выраженным пирамидным синдромом, синдромом чувствительных и когнитивных нарушений, и в одном случае умеренной сенсомоторной афазии. У 3 пациентов (6 %) отмечалось ухудшение когнитивных функций, у

1/3 (17 человек (34%)) появились вестибулярные нарушения и/или шум в ушах. Незначительно увеличилась в частоте встречаемость головной боли и астении (рисунок 1).

Отмечается статистически значимое уменьшение индекса по RMI – в среднем на 1,3 балла ($p < 0,001$). По mRs результаты в динамике увеличились статистически незначимо – на 0,3 балла. Проведена проспективная оценка показателей тревоги и депрессии при помощи ГШТД.

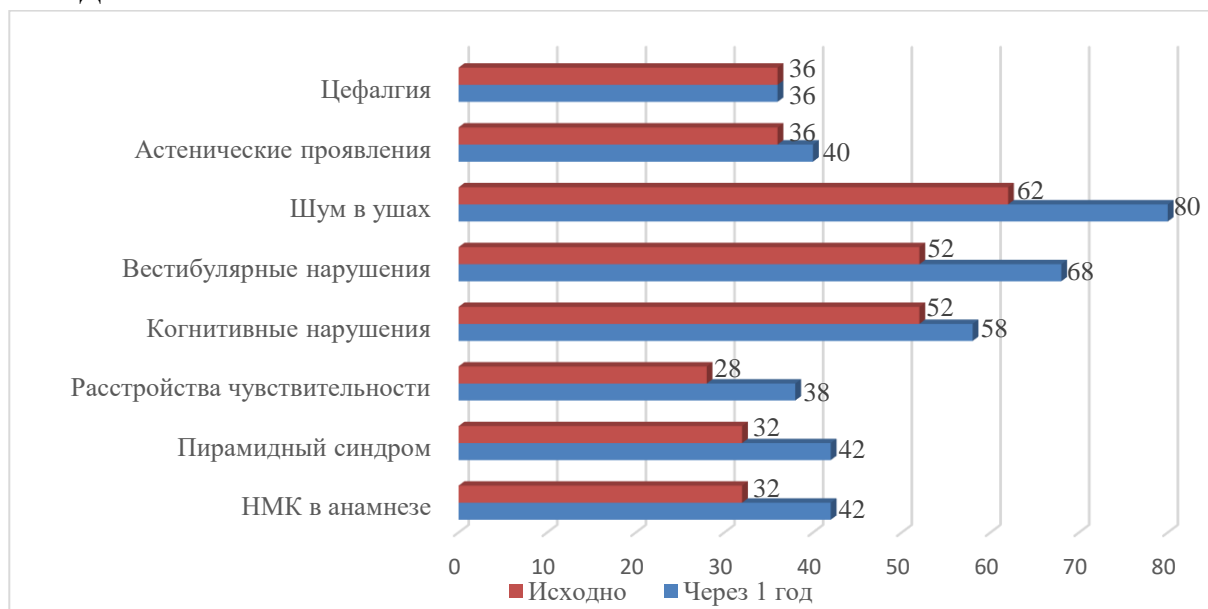


Рис. 1. Неврологические проявления в I группе (пациенты, (%))

К моменту контрольного через 1 год наблюдения наблюдалось статистически значимое снижение результатов по шкале депрессии и тревоги, в среднем на 0,7 балла ($p=0,005$), причем отмечено снижение тревоги на 1 балл ($p<0,001$). Основные неврологические проявления были объективизированы с помощью адаптированной количественной неврологической шкалы А.И. Федина. Отмечено значимое ухудшение неврологической симптоматики за период наблюдения. Для объективизации когнитивных нарушений пациенты протестированы по шкале MoCA. Статистически значимых различий получено не было.

Табл. 1.

Оценка пациентов I группы по клиническим шкалам

Показатель, баллы	Исходно	Через 1 год	p
ГШТД (Депрессия)	6 [4; 8]	5 [4; 6]	0,005
ГШТД (Тревога)	5 [4; 7]	4 [4; 5]	<0,001
MoCA	24 [23; 26]	24 [22; 26]	0,102
mRs	2 [1; 2]	2 [2; 3]	0,272
RMI	11 [10; 12]	10 [9; 11]	<0,001
Амбулаторная шкала	14 [11; 16]	16 [13; 18]	<0,05

Неврологическая характеристика больных II группы (после КАС) за период годового наблюдения

Средний период наблюдения 50 пациентов II группы, которым была проведена КАС, составил $12,4 \pm 0,93$ месяцев (минимум 10,9; максимум 16,2). Почти половина (44%) обследованных этой группы перенесла ишемический инсульт в сроки от 6 месяцев до 2 лет

(атеротромботического генеза) до операции (согласно критериям TOAST). До хирургического лечения самыми распространёнными неврологическими жалобами были вестибулярные нарушения (70%), шум в ушах (44%) и нарушение памяти на текущие события (42%) (рисунок 2).

При анализе неврологических проявлений ЦВП во II группе пациентов через год после КАС выявлено уменьшение вестибулярных нарушений в 2,17 раза ($p = 0,008$) и уменьшение и/или отсутствие шума в ушах в 2,22 раза ($p = 0,016$). Отмечено незначимое уменьшение астенических проявлений и головной боли, частота пирамидной и чувствительной симптоматики в динамике не изменилась.

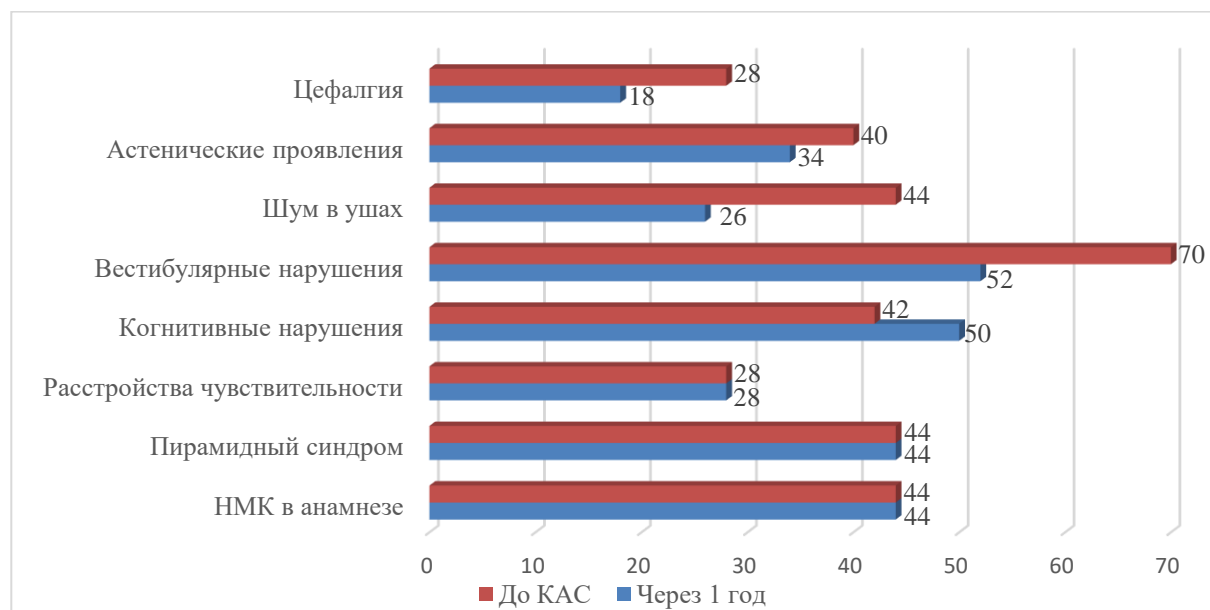


Рис. 2. Неврологические проявления II группы (пациенты, (%))

При проспективной оценке показателей тревоги и депрессии при помощи ГШТД через 1 год после КАС наблюдается значимое снижение депрессии в среднем на 0,5 баллов ($p = 0,023$) и более выраженное снижение тревоги – на 1,4 единицы ($p < 0,001$). Для объективизации когнитивных нарушений пациенты осмотрены по шкале MoCA – статистически значимых различий за период наблюдения не было.

Отмечено увеличение RMI – в среднем на 0,2 единицы ($p < 0,001$). По шкале mRs результаты в динамике значимо не менялись ввиду отсутствия новых эпизодов НМК (таблица 2). При сравнении по адаптированной количественной неврологической шкале отмечена общая тенденция к уменьшению выраженности субъективных проявлений ЦВП.

Табл. 2.

Сравнение клинических показателей II пациентов группы по различным шкалам

Показатель, баллы	Исходно	После операции через 1 год	p
ГШТД (Депрессия)	5,4 [4,8; 6,1]	4,9 [4,5; 5,3]	0,023
ГШТД (Тревога)	7,4 [6,9; 7,9]	6 [5,6; 6,4]	<0,001
MoCA	25,8 [25,2; 26,5]	25,7 [25; 26,5]	0,547
mRs	2,2 [2; 2,5]	2,2 [2; 2,5]	1
RMI	12,2 [11,7; 12,7]	12,4 [12; 12,9]	<0,001
Амбулаторная шкала	13 [10; 16]	11 [9; 14]	<0,05

Неврологическая характеристика больных III группы (после КАС) за период длительного наблюдения

Группу III составили 30 пациентов, оцениваемых ретроспективно после проведенного хирургического лечения. Средний период проспективного наблюдения составил $6,7 \pm 0,7$ лет. Исходно самой частой жалобой были вестибулярные нарушения у 70% исследованных, шум в ушах у 63%, астенические проявления у 43% и цефалгический синдром у 37%. Изначально все 30 человек (100 %) данной группы имели «асимптомный» стеноз ВСА 70% и более, по поводу чего была проведена КАС. За время проспективного наблюдения 6 пациентов перенесли острое НМК: 1 – ипсилатерально КАС через 5 лет после операции; 1 – контрлатерально КАС без нарастания степени стеноза; 4 – контрлатерально КАС с нарастанием степени стеноза. У 8 пациентов отмечено прогрессирование когнитивных нарушений и еще у 8 пациентов возникли жалобы на снижение памяти (рисунок 3).

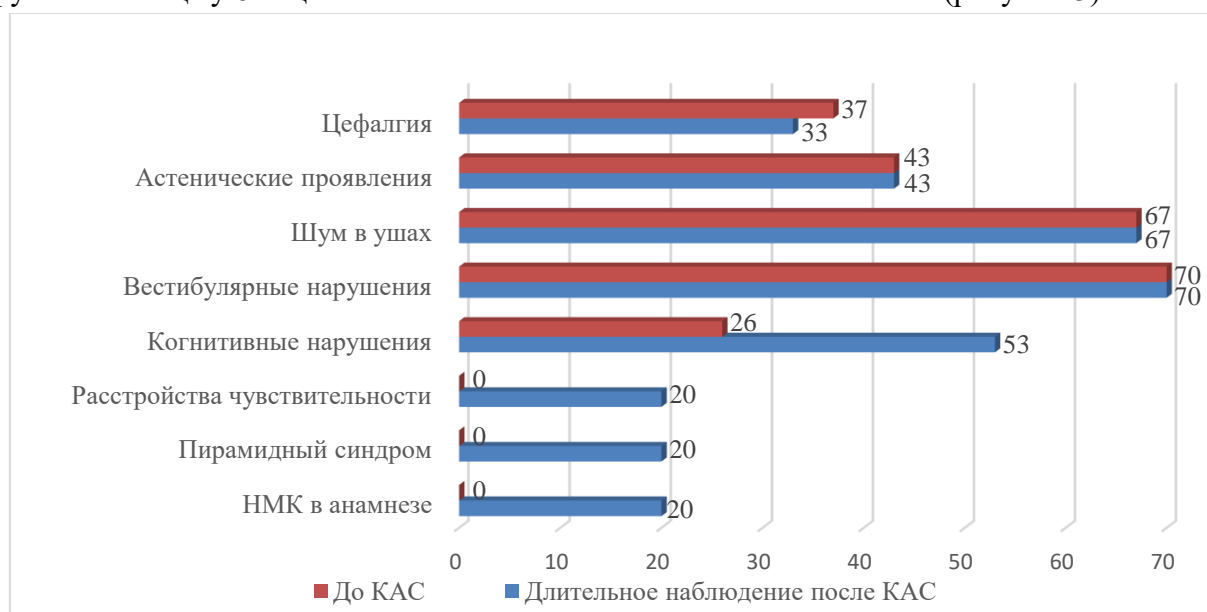


Рис. 3. Неврологические проявления III группы (пациенты, (%))

Клинико-ультразвуковое сопоставление прогрессирования атеросклероза

Классическим критерием оценки просвета сосуда является ультразвуковое исследование. Рассмотрение в динамике изменений сосудистой стенки выявило неоднозначные изменения в трех обследованных группах.

Проспективное наблюдение за пациентами I группы обнаружило значимое увеличение максимальной степени стеноза ВСА и увеличение степени контрлатерального стеноза, на основании чего была выделена подгруппа из 12 (24%) пациентов с прогрессированием атеросклероза.

Ультразвуковое исследование каротидной системы больных II группы при годовом наблюдении после операции не выявило развития рестеноза в стентированных артериях и признаков прогрессирования каротидного стеноза на контрлатеральной стороне.

В то время как в III группе при длительном проспективном наблюдении выявлено развитие рестеноза (6%) и прогрессирование контрлатерального стеноза (20%), что может

свидетельствовать о прогрессировании атеросклероза в отдаленные сроки после КАС (таблица 3 и 4).

Табл. 3.

Ультразвуковые характеристики каротидной системы I группы

Показатель	Степень стеноза, %		p
	Исходно	Через 1 год	
Симптомный стеноз	16 (32%)	21 (42%)	0,025
Асимптомный стеноз	34 (68%)	29 (58%)	
Максимальный стеноз ВСА	55 [50; 60]	55 [50; 65]	0,002
Контралатеральный стеноз ВСА	25 [25; 32,5]	30 [25; 32,5]	0,109

Табл. 4.

Ультразвуковые характеристики каротидной системы группы II и III (после КАС)

Показатель	Степень стеноза, %		p	Количество пациентов		p
	До КАС	Через 1 год после КАС		До КАС	Длительное наблюдение	
Симптомный стеноз (n=22)	75,23 [66,25; 85]	0		0 (0%)	6 (20%)	0,014
Асимптомный стеноз (n=28)	77,5 [70; 81,25]	0		30 (100%)	24 (80%)	
Контр-латеральный стеноз (КЛС) ВСА (n=37)	52,6 [49,1; 56]	53,5 [50; 57,1]	>0,05	55 [40; 60]	60 [40; 67,5]	0,03

Приверженность к лечению у пациентов с каротидным атеросклерозом (I и II групп)

Приверженность к лечению на сегодняшний день рассматривается как один из определяющих факторов, влияющих на течение заболевания (Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., 2019). Соблюдение пациентом регулярного приема лекарственных средств, адекватности к медицинским предписаниям и модификации образа жизни были проанализированы нами на обследуемой когорте больных с помощью отечественных опросников (КОП-25 и ОПТ), согласно которым удовлетворительным считается уровень приверженности не менее 75%.

При сравнении пациентов, принимающих консервативную терапию и перенесших КАС, выявлены значимые различия. (таблица 5). Всем пациентам было рекомендовано изменение образа жизни для коррекции модифицируемых факторов риска. Показатель приверженности к лекарственной терапии в I группе составлял $62,7 \pm 11,6\%$, к медицинскому сопровождению – $69 \pm 7,6\%$ и к модификации образа жизни – $67,6 \pm 6,3\%$. Итоговый интегральный показатель приверженности лечению, таким образом, составил $65,4 \pm 6,5\%$. У пациентов с отмеченным прогрессированием церебрального атеросклероза (АС(+)) выявлены значимые различия по ряду показателей по сравнению с пациентами без прогрессирования (АС(-)). Приверженность лекарственной терапии и интегральная приверженность к лечению была значимо ниже в группе у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса нежели без такового: 56% против 67,5% ($p < 0,001$) и 60,8% против 68% ($p < 0,001$) соответственно.

Пациенты II группы изначально имели более высокие показатели приверженности к лечению по сравнению с пациентами, которые получали консервативную терапию.

Показатель приверженности к лекарственной терапии составлял $76,3 \pm 8,1\%$, к медицинскому сопровождению – $87,2 \pm 9,2\%$ и к модификации образа жизни – $81,8 \pm 8,9\%$. Итоговый интегральный показатель приверженности лечению во II группе составил $79,99 \pm 5,33\%$ и при наблюдении значимо не изменялся. Таким образом, у пациентов, перенесших ангиореконструкцию ВСА, выявлена большая приверженность к лечению по всем её видам.

Табл. 5.

Приверженность к терапии у пациентов I и II групп (КОП-25 и ОПТ)

Показатель (%)	Консервативная терапия	Перенесшие КАС	p	АС(+)	АС(-)	p
Приверженность лекарственной терапии	65 [53; 72]	76 [69; 82]	<0,001	56 [49,5; 58]	67,5 [64; 75]	<0,001
Приверженность медицинскому сопровождению	69 [63; 72]	87 [79; 93]	<0,001	70 [63; 74]	65,5 [63; 72]	0,479
Приверженность модификации образа жизни	67 [63; 74]	81 [74; 90]	<0,001	68 [64; 69]	69 [65; 75]	0,141
Интегральная приверженность к лечению	65,5 [59,7; 69,5]	79 [75; 84]	<0,001	60,8 [59,3; 62,4]	68 [65; 71,2]	<0,001

Биомаркерный профиль I группы за период годового наблюдения

При сравнении биомаркерного профиля пациентов, находившихся на консервативном лечении, отмечены значимые различия.

Табл. 6.

Биомаркеры гемостаза и липидного профиля I группы

Биомаркеры	Исходно	Через 1 год	p	АС+	АС-	p
АТ-адр, %	42,5	42	0,329	58	36	0,002
АТ-АДФ, %	51,5	50	0,004	64	47	0,027
Фибриноген, г/л	4,36	3,94	0,007	5,63	4,13	<0,001
t-РА, нг/мл	2,34	2,36	0,348	2,11	2,34	0,892
РАI-1, Ед/мл	17,04	17,27	0,052	20,14	16,1	0,266
ADAMTS-13, Ед/мл	1,386	1,306	0,404	1,354	1,389	0,492
ХС, ммоль/л	5,3	5,2	0,016	7,05	4,95	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,62	1,53	0,585	1,98	1,38	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,74	1,54	0,007	1,82	1,56	0,742
ЛПНП, ммоль/л	1,89	1,91	0,081	2,53	1,63	<0,001
Адипонектин, мг/мл	12,41	16,55	<0,001	6,13	14,24	<0,001
Lp-PLA2, нг/мл	126,2	113,4	0,175	352,7	110,2	0,008
sЛПНП, мг/дл	39,5	38,9	0,097	35,3	40,8	0,633
Lp (a), мг/дл	20,95	18,85	0,349	40,6	17,7	<0,001

Так, выявлено увеличение тромбогенного потенциала крови и проатерогенного спектра липидного профиля, отсутствие изменений показателей дисфункции эндотелия, а также увеличение уровня биомаркеров воспаления после проспективной оценки (таблица 6 и 7). В связи с указанной выше неоднородностью I группы, отдельно рассмотрена подгруппа больных с (АС+) (12 человек и без (АС-)) (38 пациентов) прогрессирования атеросклероза по данным УЗИ. Был выделен пул биомаркеров по которым отмечалась значимая разница: АТ-адр, АТ-АДФ, ФГ, ОХ, ТГ, ЛПНП, Lp-PLA2, Lp (a), MMP-1, MMP-9, TIMP-1, ORM, OPG, ADPN.

Табл. 7.

Биомаркеры дисфункции эндотелия и маркеров воспаления I группы

Биомаркеры	Исходно	Через 1 год	p	АС +	АС-	p
NO, мкмоль/л	24,02	26,27	0,215	26,54	23,25	0,052
Молекула межклеточной адгезии 1, нг/мл	470,5	475,2	<0,001	482,5	470,5	0,856
Фактор роста эндотелия, пг/мл	257	277,5	<0,001	408	216,3	0,312
p Тромбомодулин, пг/мл	6,7	6,41	0,783	6,45	6,7	0,725
MMP-1, нг/мл	411,2	392,7	0,054	650,7	379	<0,001
MMP-9, нг/мл	416	395,6	0,007	655,1	345,2	<0,001
TIMP-1, нг/мл	222,4	266	0,067	344	217,8	0,006
IL-1, пг/мл	29,5	39,5	0,027	94,9	27,5	0,010
Хромогранин А, мкг/л	26,1	26,2	0,001	20,2	26,4	0,725
Орозомукоид, мг/дл	115	103,5	0,118	183,5	107	<0,001
Остеопротегерин, пг/мл	1,739	1,439	0,215	3,502	1,649	<0,001

Биомаркерный профиль II группы за период годового наблюдения

Ангиореконструктивное вмешательство в течении года после операции было сопряжено с улучшением показателей по группам биомаркеров (таблица 8 и 9).

Табл. 8.

Биомаркеры гемостаза и липидного профиля II группы

Биомаркеры	До КАС	Через 1 год	p
АТ - адр, %	45 [40,6; 49,5]	39,2 [36; 42,3]	<0,001
АТ - АДФ, %	46,4 [43,7; 49,1]	36,1 [33,9; 38,3]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,96 [3,73; 4,18]	3,45 [3,33; 3,57]	<0,001
t-РА, нг/мл	2,23 [1,56; 7,35]	3,39 [2,3; 6,83]	0,367
РАI-1, ед/мл	37,39 [33,71; 41,07]	34,85 [31,85; 37,84]	0,06
ADAMTS-13, ед/мл	1,3 [1,2; 1,4]	1,35 [1,14; 1,48]	0,39
ХС, ммоль/л	5,67 [5,27; 6,08]	4,48 [4,28; 4,67]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,89 [1,61; 2,17]	1,29 [1,17; 1,41]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,63 [1,5; 1,77]	1,59 [1,49; 1,69]	0,321
ЛПНП, ммоль/л	1,89 [1,64; 2,14]	1,41 [1,3; 1,52]	<0,001
Адипонектин, мг/мл	6,4 [3,8; 10,1]	6,6 [5,3; 9,4]	0,347
Lp-PLA2, нг/мл	99,9 [64,8; 177]	97,8 [67,6; 197]	0,367
sЛПНП, мг/дл	38,4 [33,9; 42,9]	37,1 [32,7; 41,5]	0,285
Lp (a), мг/дл	21,43 [19,04; 23,82]	19,85 [17,49; 22,21]	0,06

Анализ полученных изменений позволяет сделать вывод об уменьшении тромбогенного (снижение агрегации тромбоцитов и фибриногена в сочетании с тенденцией к нормализации фибринолитического звена - повышение t-PA и снижение PAI-1) и атерогенного потенциалов (снижение основных фракций липидного спектра).

Табл. 9.

Биомаркеры дисфункции эндотелия и маркеров воспаления II группы

Биомаркеры	До КАС	Через 1 год	p
NO ₃ , мкмоль/л	130,13 [122,77; 137,49]	154,05 [142,27; 165,83]	< 0,001
NO ₂ , мкмоль/л	101,26 [95,85; 106,66]	115,82 [105,54; 126,11]	0,002
NO, мкмоль/л	28,87 [24,31; 33,44]	38,23 [32,95; 43,51]	< 0,001
ICAM-1, нг/мл	482,4 [448,6; 505]	468,9 [447,3; 503,2]	0.0004135
VEGF, пг/мл	137,5 [59,3; 280,1]	114,3 [68; 156,5]	0,016
p Тромбомодулин, пг/мл	5,15 [3,7; 7,2]	5,8 [4,79; 8,5]	0,725
ММР-1, нг/мл	320,2 [284,8; 355,6]	391,2 [350; 432,3]	0,003
ММР-9, нг/мл	458,7 [416,1; 501,4]	518,5 [477,4; 559,7]	0,027
ТИМР-1, нг/мл	234,6 [212,8; 256,4]	241,8 [217,8; 265,6]	0,646
IL-1, пг/мл	6,0 [5,1; 20,3]	6,9 [5,0; 10,8]	0,320
IL-6, пг/мл	11,57 [6,59; 33,01]	16,47 [7,38; 32]	0,478
ADMA, мкмоль/л	0,381 [0,329; 0,507]	0,421 [0,383; 0,479]	0,138
Хромогранин А, мкг/л	21,7 [9,8; 42,6]	31,3 [13,9; 90,7]	0,001
Орозомукоид, мг/дл	131,4 [116,9; 145,9]	123,2 [114,3; 132,1]	0,176
Остеопротегерин, пг/мл	2,073 [1,842; 2,303]	1,765 [1,592; 1,937]	0,009

Снижение биомаркеров неоангиогенеза (молекула межклеточной адгезии 1, фактор роста эндотелия) сопровождается отсутствием прогрессирования атеросклероза по данным УЗИ. Неоднозначная динамика маркеров воспаления (повышение ММР-1, ММР-9 и хромогранина А) может быть обусловлена текущими процессами местного воспаления в зоне имплантации стента.

Биомаркерный профиль III группы за период длительного наблюдения

Длительное наблюдение после КАС в III группе демонстрирует дальнейшее прогрессирование атеросклеротического поражения, что отражается сохраняющейся эндотелиальной дисфункцией.

В целом это характеризуется дисбалансом тромбогенного и атеропротективного потенциала крови и разнонаправленными изменениями биомаркеров воспаления (таблицы 10 и 11).

При длительном наблюдении отмечается тенденция к нормализации показателей гемостаза (агрегация тромбоцитов) и липидного спектра (холестерин, ТГ и адипонектин). Обращает на себя внимание в этот же период снижение ММР-1 и ММР-9, повышение уровня IL-1 и остеопротегерина.

Табл. 10.

Биомаркеры гемостаза и липидного профиля III группы

Биомаркеры	Годовое наблюдение	Длительное наблюдение	p
АТ - адр, %	39,2 [36; 42,3]	26 [22; 32]	<0,001
АТ - АДФ, %	36,1 [33,9; 38,3]	26 [21; 32]	<0,001
Фибриноген, г/л	3,45 [3,33; 3,57]	3,24 [2,39; 3,4]	0,133
t-PA, нг/мл	3,39 [2,3; 6,83]	2,01 [1,78; 5,82]	0,051
РАI-1, ед/мл	34,85 [31,85; 37,84]	37 [24,9; 41,5]	0,921
ADAMTS-13, ед/мл	1,35 [1,14; 1,48]	1,618 [1,383; 1,843]	<0,001
ХС, ммоль/л	4,48 [4,28; 4,67]	3,65 [2,9; 4,2]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,29 [1,17; 1,41]	0,94 [0,69; 1,26]	0,006
ЛПВП, ммоль/л	1,59 [1,49; 1,69]	1,25 [1,16; 1,52]	0,010
ЛПНП, ммоль/л	1,41 [1,3; 1,52]	1,16 [0,93; 1,59]	0,055
Адипонектин, мг/мл	6,6 [5,3; 9,4]	10,6 [6,8; 19,4]	0,007
FGF-21, пг/мл	7,99 [7,25; 8,72]	8,45 [6,8; 8,93]	0,680
Lp-PLA2, нг/мл	97,8 [67,6; 197]	83,2 [62,8; 165]	0,648
sЛПНП, мг/дл	37,1 [32,7; 41,5]	38,6 [24,3; 44,9]	0,968
Lp (a), мг/дл	19,85 [17,49; 22,21]	21,25 [15,3; 33]	0,311

Табл. 11.

Биомаркеры дисфункции эндотелия и маркеров воспаления III группы

Биомаркеры	Годовое наблюдение	Длительное наблюдение	p
NO ₃ , мкмоль/л	154,05 [142,27; 165,83]	129,65 [108,53; 144,82]	0,002
NO ₂ , мкмоль/л	115,82 [105,54; 126,11]	97,57 [82,29; 109,93]	<0,001
NO, мкмоль/л	38,23 [32,95; 43,51]	30,47 [23,24; 39,3]	0,170
ICAM-1, нг/мл	468,9 [447,3; 503,2]	462,3 [354,9; 524,9]	0,303
VEGF, пг/мл	114,3 [68; 156,5]	120,2 [75; 367,2]	0,395
p Тромбомодулин, пг/мл	5,8 [4,79; 8,5]	6,85 [3,9; 11,13]	0,459
ММР-1, нг/мл	391,2 [350; 432,3]	291 [212,4; 405,5]	0,005
ММР-9, нг/мл	518,5 [477,4; 559,7]	391,9 [282,8; 528,9]	0,003
ТИМР-1, нг/мл	241,8 [217,8; 265,6]	213,2 [153,4; 299,6]	0,453
IL-1, пг/мл	6,9 [5,0; 10,8]	22,4 [7; 56]	0,038
IL-6, пг/мл	16,47 [7,38; 32]	11,15 [7,28; 21,87]	0,218
ADMA, мкмоль/л	0,421 [0,383; 0,479]	0,414 [0,354; 0,45]	0,320
Хромогранин А, мкг/л	31,3 [13,9; 90,7]	26,7 [15,5; 39,4]	0,209
Орозомукоид, мг/дл	123,2 [114,3; 132,1]	108,5 [97; 135]	0,227
Остеопротегерин, пг/мл	1,765 [1,592; 1,937]	1,754 [1,593; 2,684]	0,038

Корреляционный анализ биомаркеров I и II группы

Для выяснения возможных взаимосвязей был проведен корреляционный анализ между изученными биомаркерами. Так, изначально в I группе наблюдалась значительная ассоциация неблагоприятных проатерогенных биомаркеров, в том числе новых: орозомукоида и остеопротегерина (рисунок 4). Через год отмечалось значительное усиление и появление новых прямых ассоциаций атерогенных биомаркеров (рисунок 5).

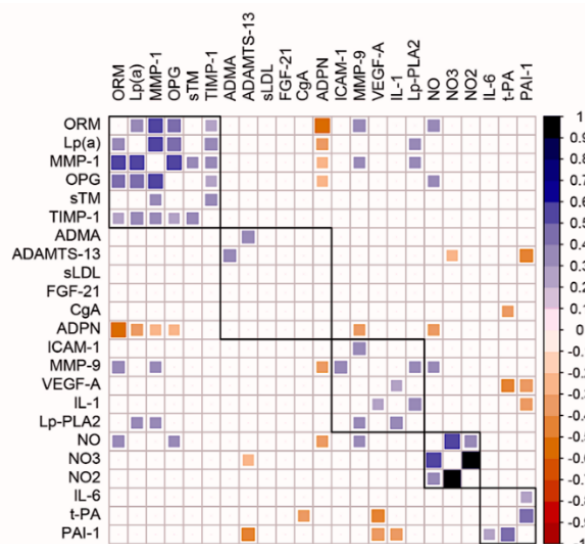


Рис. 4. Корреляционный анализ биомаркеров I группы исходно

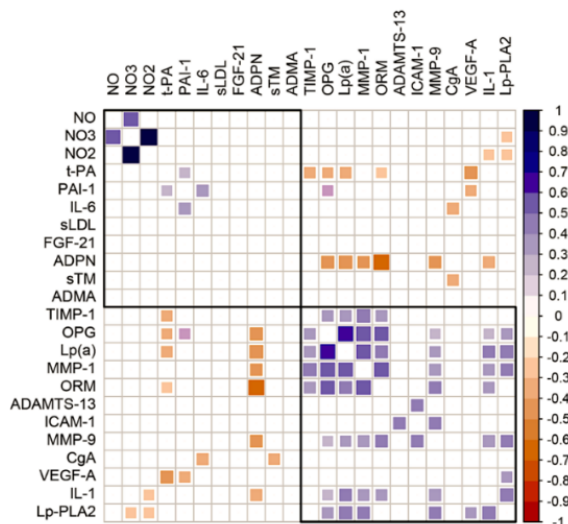


Рис. 5. Корреляционный анализ биомаркеров I группы через год

Во II группе отмечались сильные прямые корреляции до КАС (рисунок 6). Динамика через 1 год после КАС (рисунок 7) демонстрирует другую картину корреляций: уменьшаются или исчезают ассоциации проатерогенных биомаркеров и более четко определяется взаимосвязь атеропротективных биомаркеров. Обнаружена зависимость биомаркера остеопротегерина от структуры атеросклеротической бляшки - наиболее выраженная у лиц с гетерогенной гиперэхогенной её поверхностью [$r = 0,46, p < 0,05$].

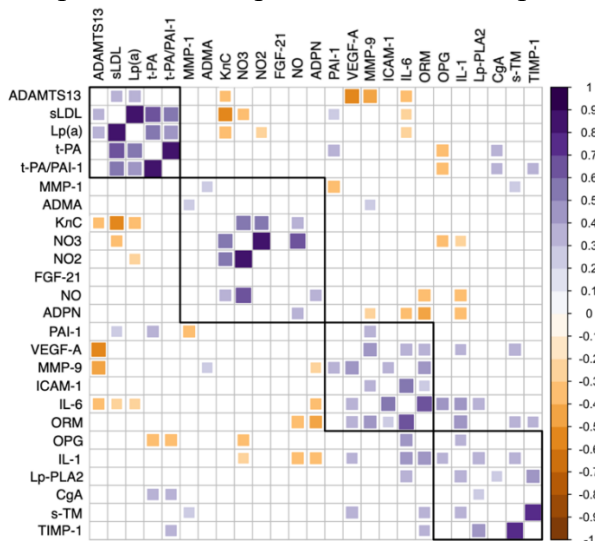


Рис. 6. Корреляционный анализ II группы до КАС

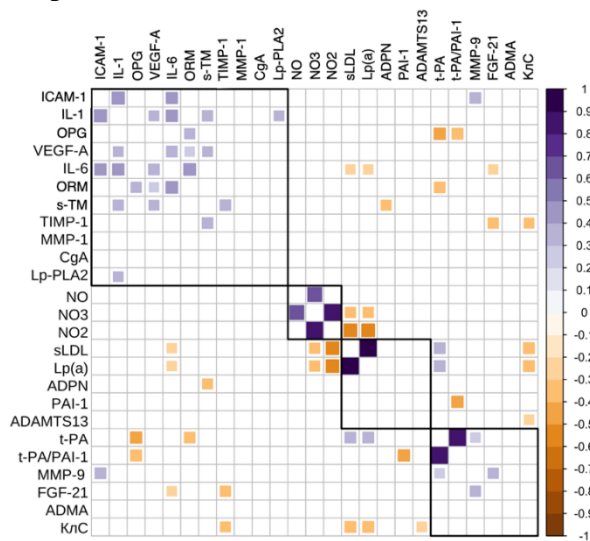


Рис. 7. Корреляционный анализ II группы через год после КАС

Диагностическая значимость биомаркеров атерогенеза

Для определения предиктивной значимости биомаркеров прогрессирования атеросклероза проведен ROC-анализ (таблица 12). Наиболее значимыми предикторами из всех исследованных биомаркеров оказались: липопротеин (а), орозомукоид, остеопротегерин, адипонектин, липопротеиды низкой плотности и агрегация тромбоцитов.

Табл. 12.

Предиктивная ценность биомаркеров атерогенеза после проведенного ROC-анализа

Биомаркеры	Пороговое значение	Чувствительность / Специфичность	Балл
АТ-адр	≥50 %	83,3% / 73,7%	1
АТ-АДФ	≥55 %	66,7% / 65,8%	1
Фибриноген	≥5,5 г/л	66,7% / 63,2%	1
ХС	≥6 ммоль/л	75% / 63,2%	1
ТГ	≥1,8 ммоль/л	75% / 55,3%	1
ЛПНП	≥2,2 ммоль/л	83,3% / 65,8%	1
Липидзависимая фосфолипаза А2	≥215 нг/мл	75% / 76,3%	1
Lp(a)	≥32,5 мг/дл	83,3% / 65,8%	1
ММР-1	≥570 пг/мл	75% / 60,5%	1
ММР-9	≥580 пг/мл	75% / 71,1%	1
ТМР-1	≥296 нг/мл	75% / 65,8%	1
Орозомукоид	≥165 мг/дл	83,3% / 76,3%	1
Остеопротегерин	≥3,1 пг/мл	83,3% / 81,6%	1
Адипонектин	≤8 мкг/мл	83,3% / 68,4%	1

На основании результатов, полученных при ROC-анализе, построены шкалы прогнозирования прогрессирования церебрального атеросклероза с использованием исследованных лабораторных маркеров. Каждому маркеру присваивался 1 балл, если его значение было выше (ниже для адипонектина), чем выявленное пороговое значение. Качество полученных шкал оценивалось с использованием логистической регрессии. Используя формулу логистической регрессионной модели, была оценена расчетная клиническая вероятность развития прогрессирования церебрального атеросклероза в зависимости от количества баллов. Данная шкала (таблица 13) является достаточно информативной и обеспечивает точность прогноза на уровне 85,6%.

Табл. 13.

Вероятность развития прогрессирования атеросклероза

Количество баллов	Расчетная вероятность прогрессирования атеросклероза
1	1,2%
2	1,9%
3	3%
4	4,8%
5	7,5%
6	11,6%
7	17,4%
8	25,4%
9	35,6%
10	47,1%
11	59%
12	70%
13	79%
14	85,9%

Группы риска прогрессирования:

При разделении баллов

формировались группы риска:

1-4 балла – низкий риск

5-9 баллов – средний риск

10-12 баллов – высокий риск

13-14 баллов – очень высокий риск

ВЫВОДЫ

1. Уточнена роль приверженности к лечению как одного из основных факторов риска прогрессирования церебрального атеросклероза. Так, неудовлетворительная приверженность к лечению (56% и ниже) ассоциирована не только с увеличением степени стеноза ВСА, но и с развитием новой и/или ухудшением предыдущей неврологической цереброваскулярной симптоматики.

2. Проспективное, в течение 1 года, наблюдение за пациентами, находящимися на консервативном лечении, выявило неблагоприятный эффект в 24% случаев в виде прогрессирования церебрального атеросклероза как по клиническим, так и по лабораторно-ультразвуковым параметрам на фоне недостаточной приверженности к лечению. Проведение КАС по поводу симптомного/асимптомного гемодинамически значимого стеноза ВСА выявило в аналогичный период наблюдения в целом удовлетворительное изменение соотношения уровня биомаркеров атерогенеза (как ультразвуковых, так и показателей крови) в сторону их минимизации, сочетавшегося с высокой приверженностью к лечению (75% и более).

3. Биомаркерный профиль каротидного атеросклероза и его прогрессирование характеризуется увеличением тромбогенного потенциала крови (показатели агрегации тромбоцитов, фибриногена ($p < 0,05-0.001$), проатерогенным сдвигом в спектре липидов (ХС, ТГ, ЛПНП, адипонектин, Lp-PLA2, Lp(a) ($p < 0,01-0.001$)), а также повышением уровня биомаркеров воспаления (MMP-1, MMP-9, TIMP-1 IL-1 ($p < 0,05-0.001$)).

4. Обнаружены новые корреляции лабораторно-ультразвуковых биомаркеров при цереброваскулярной патологии. Так, повышение уровней орозомукоида выше 165 мг/дл (чувствительность 83,3%, специфичность 76,3%), ($p=0,003$) и остеопротегерина выше 3,1 мг/дл (чувствительность 83,3%, специфичность 81,6%), ($p=0,003$), ассоциированных с увеличением степени стеноза ВСА по данным ультразвукового исследования, могут быть использованы в качестве диагностических биомаркеров прогрессирования церебрального атеросклероза.

5. Разработанная биомаркерная шкала прогнозирования индивидуального риска прогрессирования церебрального атеросклероза (на основе определения: АТ-адр, АТ-АДФ, ФГ, ОХ, ТГ, ЛПНП, Lp-PLA2, Lp (a), MMP-1, MMP-9, TIMP-1, ORM, OPG, ADPN) с рассчитанными пороговыми значениями позволяет сформировать персонифицированный подход к диагностике и лечению, обеспечивая точность прогноза до 85,9% (площадь по кривой $>0,8$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Оценку риска прогрессирования церебрального атеросклероза следует начинать с определения приверженности к лечению (используя Российские опросники КОП-25 и ОПТ).
- 2) Для прогнозирования индивидуального риска прогрессирования церебрального атеросклероза у пациентов с ЦВП кроме стандартного лабораторно-ультразвукового обследования рекомендуется проводить оценку по предложенной модели биомаркерного прогноза.
- 3) У пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования атеросклероза (согласно созданной прогностической шкале) необходимо проводить скрининговую ультразвуковую диагностику каждые 3 месяца и в рамках персонифицированного подхода возможно рассмотреть назначение двойной антиагрегантной и/или увеличение дозы липидснижающей терапии для снижения риска клинического прогрессирования атеросклероза.

Алгоритм диагностики прогрессирования атеросклероза

1. Проведение ДС БЦА для уточнения степени стеноза, расположения бляшек и их распространённости.
2. Оценка неврологического статуса, в т.ч. оценка по шкалам приверженности к лечению.
3. Оценка индивидуального риска прогрессирования церебрального атеросклероза по биомаркерному профилю согласно разработанной шкале прогнозирования.
4. В случае выявления высокого и очень высокого риска: коррекция терапии и повторное проведение ДС БЦА через 3 месяца. При выявлении низкого и среднего риска: по необходимости коррекция терапии и контрольное проведение ДС БЦА через 6-12 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Антонова К.В. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии / Антонова К.В., Танащян М.М., Шабалина А.А., Максимова М.Ю., Лагода О.В., Шахпронова Н.В., Ройтман Е.В., **Аннушкин В.А.** // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2020. – № 2 (82), – С. 60-67.
2. Танащян М.М. Динамика когнитивных функций после ангиореконструктивных вмешательств у коморбидных пациентов / Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Бердникович Е.С., Медведев Р.Б., Титкова И.И., Наминов А.В., **Аннушкин В.А.** // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2020. – № 5. – С. 32-39.
3. Быковская М.А. Цереброваскулярные заболевания и липидный спектр крови / Быковская М.А., **Аннушкин В.А.**, Лагода О.В. Раскуражев А.А., Танащян М.М. // **Нервные болезни.** – 2021. – № 1. – С. 34-38.
4. Сеницын И.А. Стентирование внутренней сонной артерии: вариабельность результатов ангиореконструктивных вмешательств / Сеницын И.А., Щипакин В.Л., Кошечев А.Ю., Медведев Р.Б., **Аннушкин В.А.**, Раскуражев А.А., Танащян М.М. // **Нервные болезни.** – 2022. – № 1. – С. 32–37.
5. Танащян М.М. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы/ Танащян М.М., Лагода О.В., Раскуражев А.А., **Аннушкин В.А.**, Мазур А.С., Сеницын И.А. // **Российский неврологический журнал.** – 2022. – № 3. – С. 11–19.
6. Sinitsyn I. Endovascular management of carotid artery stenosis with one and double-mesh stents – single-center results / Sinitsyn I., Tanashyan M., Koshcheev A., Medvedev R., **Annushkin V.**, Shchipakin V. // *European Journal of Neurology (Abstracts of the 8th Congress of the European Academy of Neurology).* – Vienna, Austria., 2022. – vol. 29. – С. 551.
7. **Аннушкин В.А.** Оценка структуры атеросклеротической бляшки и показателей гемореологии у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий / **Аннушкин В.А.**, Друина Л.Д., Мазур А.С., Четкин А.О., Шабалина А.А. // *Материалы Российского форума по тромбозу гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии.* – Москва, 2022. –С. 112–112.
8. Мазур А.С. Роль асимметричного диметиларгинина (АДМА) в патогенезе церебрального атеросклероза / Мазур А.С., **Аннушкин В.А.**, Сеницын И.А., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. // *Материалы Российского форума по тромбозу гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии.* – Москва, 2022. –С. 112–112.
9. Танащян М.М. Оценка биомаркерного профиля у пациентов, перенёсших каротидную ангиопластику со стентированием / Танащян М.М., **Аннушкин В.А.**, Раскуражев А.А., Лагода О.В., Шабалина А.А., Медведев Р.Б., Щипакин В.Л. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2023. – № 2. – С. 5–15.
10. **Annushkin V.** Endothelial dysfunction in patients undergoing carotid artery stenting / **Annushkin V.**, Raskurazhev A., Lagoda O. Shabalina A., Tanashyan M., Mazur A., Sinitsyn I., Shchipakin V., Medvedev R. // *European Journal of Neurology (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology).* – Budapest, Hungary., 2023. – Vol. 30. – С. 750.
11. **Annushkin V.** Hemostasis and hemorheology markers in atherosclerosis and cerebrovascular disease after carotid artery stenting / **Annushkin V.**, Raskurazhev A., Lagoda O. Shabalina A., Tanashyan M.// *European Journal of Neurology (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology).* – Budapest, Hungary., 2023. – Vol. 30. – С. 750.
12. Antonova K. Visceral adipose tissue and hemostasis in patients with cerebrovascular diseases / Antonova K., Lagoda O., Shabalina A., Raskurazhev A., Kuznetsova P., **Annushkin V.**, Mazur A., Spryshkov N., Tanashyan M. // *European Journal of Neurology (Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology).* – Budapest, Hungary., 2023. – Vol. 30. – С. 751.
13. Танащян М.М. Оценка профиля показателей гемореологии и гемостаза у пациентов, перенесших каротидную ангиопластику со стентированием / Танащян М.М., **Аннушкин В.А.**, Раскуражев А.А., Лагода О.В., Шабалина А.А., Медведев Р.Б., Щипакин В.Л. // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, XXII Всероссийская научно-практическая конференция Поленовские чтения.* – Санкт-Петербург, 2023. – Вып. 15. – С. 521-522.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АС – атеросклероз
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- АТ-адреналин, АТ(-АДФ) – агрегация тромбоцитов (-аденозиндифосфат)
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ДС БЦА- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
- ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии
- ИИ – ишемический инсульт
- КАС – каротидная ангиопластика со стентированием
- КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия
- КОП-25 – Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности лечению
- ЛП(Н)П, ЛП(В)П – липопротеины (низкой)/(высокой) плотности
- sЛПНП – атерогенная малая субъединица
- (О)НМК – (острое) нарушение мозгового кровообращения
- ОХ – общий холестерин
- ОПТ – Отечественный опросник приверженности терапии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦВП – цереброваскулярная патология
- (IL) - 1 β , 6 – (интерлейкин) - 1 β , 6.
- ADAMTS-13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1, член 13
- ADMA – асимметричный диметиларгинин
- ADPN – адипонектин
- CgA – хромогранин А
- FGF-21 – фактор роста фибробластов - 21
- ICAM-1 – молекула клеточной адгезии-1
- Lp-PLA2 – липидзависимая фосфолипаза 2
- Lp(a) – липопротеин (a)
- MMP-1 – Матриксная металлопротеиназа-1
- MMP-9 – Матриксная металлопротеиназа-9
- NO – система оксида азота
- ORM – орозомукоид
- OPG – остеопротегерин
- PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
- t-PA – тканевой активатор плазминогена
- TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
- VCAM-1 – молекула клеточной адгезии-1
- VEGF-A – фактор роста эндотелия А