

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

На правах рукописи

АННУШКИН ВЛАДИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ:
КЛИНИКО-БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ**

3.1.24 – Неврология

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
М. М. Танащян

Доктор медицинских наук
А. А. Шабалина

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Атеросклероз церебральных артерий.	16
1.2. История изучения атеросклероза.....	18
1.3. Воспаление и эндотелиальная дисфункция как основа атерогенеза	19
1.4. Синдромология церебрального атеросклероза и критерии клинического прогрессирования.....	22
1.5. Приверженность к лечению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	24
1.6. Ультразвуковые маркеры прогрессирования атеросклероза.....	26
1.7. Хирургическая профилактика нарушений мозгового кровообращения	27
1.8. Диагностические биомаркеры крови	30
1.8.1. Показатели липидного обмена.....	31
1.8.2. Биомаркеры деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированные с атерогенезом	33
1.8.3. Показатели дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза.....	36
1.8.4. Параметры гемостаза.....	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Общая характеристика больных с ЦВП.....	40
2.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования	44
2.2.1. Ультразвуковое исследование.....	44
2.2.2. Лабораторные методы исследования	44
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	47

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1 Клиническая характеристика пациентов	49
3.1.1. Оценка общесоматического и демографического статуса	49
3.1.2. Характеристика пациентов I группы.....	51
3.1.3. Характеристика пациентов II группы.....	55
3.1.4. Характеристика пациентов III группы	59
3.2 Приверженность лечению у обследованных пациентов и её влияние на коррекцию факторов риска	60
3.3. Лабораторное исследование биомаркерного профиля.....	63
3.3.1. Показатели гемостаза	63
3.3.2. Параметры липидного обмена.....	68
3.3.3. Биомаркеры активности сосудистой стенки при каротидном атеросклерозе	76
3.3.4. Параметры показателей деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом в исследуемых группах	82
3.4. Шкала биомаркерного прогнозирования риска прогрессирования атеросклероза ВСА у пациентов с ЦВП	89
3.5. Корреляционный анализ возможных взаимосвязей среди биомаркеров	94
Клинический случай №1	98
Клинический случай №2	100
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	104
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АС	–	атеросклероз
АСБ	–	атеросклеротическая бляшка
АТ-адреналин, АТ(-АДФ)	–	агрегация тромбоцитов (-аденозиндифосфат)
БЦА	–	брахиоцефальные артерии
ВКМ	–	внутриклеточный матрикс
ВСА	–	внутренняя сонная артерия
вч-СРБ	–	высококчувствительный С-реактивный белок
ГМК	–	гладкомышечные клетки
ГШТД	–	госпитальная шкала тревоги и депрессии
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИИ	–	ишемический инсульт
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИМТ	–	индекс массы тела
КАС	–	каротидная ангиопластика со стентированием
КИМ	–	комплекс интима-медиа
КУУЗИ	–	контраст-усиленное ультразвуковое исследование
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
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
(О)НМК	–	(острое) нарушение мозгового кровообращения
ОХ	–	общий холестерин
ОПТ	–	Отечественный опросник приверженности терапии
p-ТМ	–	растворимый тромбомодулин
СРБ	–	С-реактивный белок
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	–	транзиторная ишемическая атака
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХИМ	–	хроническая ишемия мозга
ЦВП	–	цереброваскулярная патология
(IL) - 1 β , 6, -2, -6, -9, -12, -18	–	(интерлейкин) - 1 β , 6, -2, -6, -9, -12, -18
ADAMTS-13	–	дизентегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1, член 13
ADMA	–	асимметричный диметиларгинин
ADPN	–	адипонектин
AGP	–	альфа-1-кислотный гликопротеин
<i>ApoE</i>	–	аполипопротеин E
ACAS	–	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Surgery
ACSRS	–	Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke

ACST-1	–	The stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis
AUC	–	площадь под кривой
CAVATAS	–	Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CgA	–	хромогранин А
CREST	–	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
ECST	–	The European Carotid Surgery Trial
ESC	–	Европейское общество кардиологов
ESH	–	Европейское общество артериальной гипертензии
eNOS	–	эндотелиальная синтаза оксида азота
FGF-21	–	фактор роста фибробластов - 21
ICAM-1 (VCAM-1)	–	молекулы межклеточной адгезии
Lp-PLA2	–	липидзависимая фосфолипаза 2
Lp(a)	–	липопротеин а
MCP-1	–	Моноцитарный хемотаксический белок 1
MMP-1 (-9)	–	Матриксная металлопротеиназа-1 (-9)
NASCET	–	North America Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NO	–	система оксида азота
ORM	–	орозомукоид
OPG	–	остеопротегерин
PAI-1	–	ингибитор активатора плазминогена-1
PSGL-1	–	гликопротеиновый лиганд Р-селектина-1
SE	–	стандартная ошибка
SPACE	–	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
t-PA	–	тканевой активатор плазминогена
TNF- α	–	фактор некроза опухоли- α
TIMP-1	–	тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
u-PA	–	урокиназный активатор плазминогена
VACS	–	Veterans Affairs Cooperative Study
VEGF-A	–	фактор роста эндотелия А

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сосудистые катастрофы, и в том числе ишемический инсульт (ИИ), являются важнейшей, неуклонно растущей проблемой XXI века со значимыми медицинскими и социально-экономическими последствиями [Zeiler S.R., 2016]. Атеросклероз (АС) – мультифакториальное хроническое заболевание, характеризующееся обменными нарушениями и сопровождающееся поражением стенки артерий эластического и мышечно-эластического типа.

Главной причиной развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) является АС ветвей дуги аорты и артерий, питающих головной мозг. В общей структуре ИИ превалирует атеротромботический генез их возникновения.

Несмотря на достигнутый прогресс благодаря широкому внедрению инновационных технологий диагностики и лечения НМК, проблема моделирования риска, а также первичной и вторичной профилактики ишемических цереброваскулярных заболеваний, развивающихся на фоне атеросклеротического поражения церебральных артерий, по-прежнему остается актуальной.

Наибольший вклад в развитии НМК на фоне АС вносят разнообразные нарушения в системе кровь-сосудистая стенка [Суслина З.А. и соавт., 2005; Танашян М. М., 2013; Соловьева Э. Ю., 2020]. Основным подходом к лечению АС является применение антитромботической и липидснижающей терапии, однако хирургическая реваскуляризация давно и широко используется при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов.

К ангиореконструктивным методам лечения стенозирующего процесса сонных артерий 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 виде развития рестенозов. Множество работ посвящено проблеме формирования рестенозов после стентирования коронарных артерий, в которых ведущая роль в развитии избыточной гиперплазии неоинтимы придается воспалению. По такому же сценарию технические аспекты выполнения КАС (имплантация стента, баллонная пред- и постдилатация) приводят к повреждению сосудистой стенки, формированию эндотелиальной дисфункции, активации процессов воспаления и, как следствию, избыточной гиперплазии неоинтимы. Однако патогенез возникновения рестенозов церебральных артерий, ассоциированный со всеми вышеуказанными этапами, до конца не изучен. Показана существенная разница в повышении провоспалительных биомаркеров после КАС и КЭАЭ. Отмечено более значимое повышение различных матриксных металлопротеиназ (ММП) 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., 2018]. Нарушение структурной целостности сосуда также ассоциируется с дальнейшим прогрессированием атерогенеза, повреждающим воспалительные механизмы [Radak D., 2017]. Это теория легла в основу нашей работы и позволила обратить свое внимание и включить в исследование пациентов, перенесших исключительно каротидную ангиопластику со стентированием.

Продолжается поиск и изучение факторов, которые не только влияют на развитие атеросклеротического процесса, но и являются индикаторами/идентификаторами или биомаркерами его прогрессирования и играют важную роль в определении, прогнозировании и принятии решений относительно лечения и профилактики сосудистых событий. С целью верификации (диагностики) того или иного патологического действия на сегодняшний день используются различные биомаркеры – это количественно и объективно измеряемые показатели этого процесса или ответа на фармакологическую терапию [Дон Е. С., 2017]. Биомаркеры АС церебральных артерий на сегодняшний день представлены в основном

результатами ангиовизуализирующих методов: КТ/МРТ-ангиография и ультразвуковое исследование, в том числе с использованием усиления контрастным веществом для определения неоангиогенеза.

В то же время за последние три десятилетия было определено немалое количество потенциально проатерогенных/атеропротективных биомаркеров крови. Сочетание ультразвуковых характеристик сосудистой стенки с биомаркерами крови представляется эффективным для стратификации риска и мониторинга прогрессирования цереброваскулярного здоровья пациента. Известно, что воспаление является ключевым звеном на всех стадиях АС – от его начала до тромботических осложнений. Как показали ранее проведенные работы, высокий риск развития сосудистых осложнений был ассоциирован с повышением медиаторов воспаления (таких как молекулы межклеточной адгезии, Р- и Е-селектины, белки острой фазы (С реактивный белок (СРБ), фибриноген, амилоид -А и др.), соотношение про- и противовоспалительных цитокинов), а также с эндотелиальной дисфункцией [Щербак С. Г., 2019; Глотова Н. А., 2009].

Было установлено, что повышение сывороточного уровня СРБ отображает тенденцию к разрыву атеросклеротической бляшки и является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [Ridker P. M., 2019]. При коронарном АС показана ассоциация интерлейкина-6 с эндотелиальной дисфункцией, атерогенезом и атеротромбозом, развитием и дестабилизацией атеросклеротической бляшки [Stewart L. K., 2007].

Отмечено увеличение сывороточного амилоида-А не только при АС коронарных, но и периферических артерий [Lepedda A. J., 2013].

Наряду с известными биомаркерами, характеризующими нарушение липидного обмена (адипонектин, лептин), патологию гемореологии и гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1 [PAI-1], тканевой активатор плазминогена [t-PA]), эндотелиальной дисфункции (система оксида азота [NO], асимметричный диметиларгинин [ADMA]), воспалительную реакцию (липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2 [Lp-PLA2], неоптерин, фактор некроза опухоли альфа [TNF- α]) и имеющими свой вклад в прогрессирование АС, в последнее время

появились другие показатели, характеризующие прогрессирование АС и развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, в 2016 году Verntsson J. с соавторами показано, что повышение сывороточного орозомукоида коррелировало с прогрессированием церебрального АС и повышало частоту возникновения инсульта. В 2017 году Kokkinos J. с соавторами обнаружили связь между повышением фактора роста фибробластов - 21 (FGF-21) и наличием у пациента сердечно-сосудистого заболевания, а также выдвинули предположение о возможности использования этого показателя как маркера субклинического течения АС. В 2019 году Mahata SK и соавторы по результатам своего исследования заявили о том, что хромогранин А имеет непосредственное влияние на прогрессирование АС, в т.ч. на животных моделях. В этом же году Niki H. с соавторами показали возможную роль бетатрофина в развитии АС, а Leisherer A с соавторами подтвердили, что бетатрофин является независимым предиктором развития сосудистой катастрофы [Leisherer A., 2020].

На данный момент существует большое количество данных о самых разнообразных биомаркерах АС, однако поиск новых показателей, определение их значимости и пороговых уровней, а также формирование высокоточных биомаркерных панелей с учетом их биологических функций для оценки и прогнозирования прогрессирования атеросклеротического поражения является безусловно актуальной проблемой и темой научного поиска.

Вместе с тем, практически все вышеуказанные работы касались в основном коронарного АС и острой кардиологической патологии. Подобных исследований на пациентах с церебральным АС – с учетом клинической картины его прогрессирования, в том числе после ангиореконструктивных вмешательств, не проводилось.

Несмотря на уже известные биомаркеры и наличие ультразвуковых паттернов диагностики атерогенеза, вопрос оценки риска прогрессирования церебрального АС до сих пор остается малоизученным. До настоящего времени нет био-

маркерной оценки прогрессирования АС по состоянию тех или иных показателей крови, а их четкий алгоритм исследования при различных цереброваскулярных состояниях отсутствует.

Целью 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 ВСА, на клинические проявления ЦВП.
3. Определить возможные корреляции показателей 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 персонифицированный подход к группам пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования церебрального атеросклероза.

Методология и методы 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 клиничко-неврологическое обследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, лабораторное исследование уровня биомаркеров в крови – липидный профиль, общий и биохимический анализ, параметры гемостаза, эндотелиальной дисфункции и воспаления.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При проспективном наблюдении в течение 1 года за пациентами с различными проявлениями ЦВП и гемодинамически значимым стенозом ВСА 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, TIMP-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.

Достоверность и апробация полученных результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов, четкой 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, 4-го (1-го и 2-го) нейрохирургического 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 лабораторной диагностики, 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-диагностических отделений, многопрофильного клинико-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 источника литературы, а также 13 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атеросклероз церебральных артерий.

Универсальный процесс атерогенеза, обуславливающий превалирующий ишемический генез основных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (инсульт и инфаркт миокарда), является объектом пристального изучения исследователями различных областей науки в последние два столетия. До 30% всех впервые возникших инсультов патогенетически связаны с атеросклеротическим поражением сонных артерий [Boursin P., 2018]. Несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс, изучение основных механизмов прогрессирования, профилактики и лечения клинических проявлений АС может значительно изменить структуру одного из основных вызовов XXI века.

В общей когорте ССЗ инсульт является второй причиной смертности в развитых странах и основной причиной длительной инвалидности [Feigin V. L., 2022]. Частота инсульта в различных странах мира колеблется от 76 до 500 человек на 100 тысяч населения [Thrift A. G., 2017]. Согласно проводимым регистрам, в России ежегодно инсульт развивается у более чем 450 000 человек. Смертность от инсульта в России значительно выше, чем в странах Европы и Северной Америки. Помимо этого, летальность от инсульта превышает таковую от инфаркта миокарда и составляет более 40%, а среди выживших лишь 10% больных возвращаются к полноценной повседневной жизни [Пирадов М. А. с соавт., 2019]. По данным мировой литературы 85% всех инсультов являются ишемическими, при этом их большая часть развивается без каких-либо предвестников. Причиной до 35% всех впервые возникших инсультов является АС в системах брахиоцефальных артерий (БЦА) [Boursin P., 2018]. При этом у 10% населения мира в возрасте

65 лет уже имеется поражение хотя бы одной сонной артерии (со степенью стеноза $>50\%$), и доля таких лиц возрастает в 2-3 раза в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [Пирадов М. А. с соавт., 2018].

Внутренняя сонная артерия повсеместно используется как модель церебрального АС в связи с васкуляризацией более $2/3$ головного мозга и наибольшей частотой поражения при впервые возникшем НМК.

Атеротромбоз БЦА, также, как и атеротромбоз в других сосудистых бассейнах, начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ), которая приводит к ускорению тромбообразования, вплоть до полной закупорки просвета артерии. При этом развитие ишемических НМК у больных со стенозирующим поражением артерий, кровоснабжающих головной мозг, может развиваться по атеротромботическому и гемодинамическому подтипам. В спектре мероприятий по профилактике ИИ атеротромботического генеза важное место занимает каротидная реваскуляризация: КЭАЭ и КАС [Wang J., 2022]. Назначаемая этой категории больных антиагрегантная и липидснижающая терапия в адекватных дозах позволяет значительно снизить риск развития ИИ и замедлить прогрессирование АС. Кроме того, воздействие на модифицируемые факторы риска и увеличение приверженности лечению играет большую роль в снижении риска развития ИИ и рестеноза после хирургического вмешательства [Bonati L. H., 2018].

На сегодняшний день концепция эндотелиальной дисфункции считается принципиально важным звеном патогенеза АС и его осложнений, среди которых одно из первых мест занимает ишемический инсульт [Федин А. И., 2018]. При этом как процессы роста АСБ, так и нарушения ее целостности ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией. Несмотря на исследования об эндотелиальной дисфункции, воспалении и нарушениях обмена липидов лишь малая часть из них проведена в динамике с оценкой вариантов развития и прогрессирования АС. В ряде работ фокусировались на изучении концентрации биомаркеров в качестве предикторов развития клинических проявлений АС и его прогрессирования [Раскуражев А. А., 2015; Танащян М. М., 2013], в других оценивалось влияние и до-

стоверное повышение провоспалительных биомаркеров после ангиореконструктивных вмешательств на ВСА [Mérei Á., 2018; Nagy B., 2016], в том числе с их влиянием на тромботические осложнения, что, по мнению авторов, говорит о возможности их использования для стратификации риска [Zielińska-Turek J., 2022].

Высокая доля стенозов магистральных артерий в общей структуре причин ишемических НМК, а также необходимость поиска новых возможных подходов в лечении и профилактике, обуславливает актуальность изучения процесса патогенеза атеротромботического подтипа инсульта.

1.2. История изучения атеросклероза.

Следует отметить, что одно из великих достижений медицины прошлого столетия – выделение в отдельную нозологическую единицу такого патологического процесса как АС, а также раскрытие его определяющей роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В 1904 году для обозначения изменений крупных артерий эластического типа, характеризующихся скоплением липидов в интимае и пролиферацией стенки сосуда соединительной тканью немецкий патолог Феликс Якоб Маршан предложил термин «атеросклероз артерий» (от греческих слов «athere» (каша) и «scleros» (твердый) [Marchand F., 1904].

В 1908 году А.И. Игнатовским была опубликована новаторская работа «О влиянии животной пищи на организм кроликов», которая впервые показала взаимосвязь между холестерином жирной пищи и экспериментальным АС. В 1912 году с использованием экспериментальных протоколов А.И.Игнатовского, немецкий патолог Карл Теодор Фар создал ранние экспериментальные модели развития АС [Ignatowski A., 1909].

В 1913 году в немецком журнале «Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie» было опубликовано исследование Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова о важной роли отложения холестерина, в избытке поступавшего

в организм кроликов с пищей, в формировании атеросклеротических изменений. Это открытие послужило фундаментом развития холестериновой инфильтрационной теории патогенеза АС.

Середина XX века была ознаменована началом второго этапа развития учения об АС – с углублённым изучением механизмов данного заболевания и попытками активно воздействовать на патологический процесс.

Дж. Гофман и его коллеги с помощью ультрацентрифугирования в 1950 году выделили белково-липидные комплексы - липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Они обнаружили определенную закономерность в виде повышения уровня ЛПНП в крови при инфаркте миокарда, а также отметили обратную связь между уровнем ЛПВП и риском развития ИБС [Gofman J. W., 1952].

Третий этап истории изучения АС (конец XX века) — это открытие важных механизмов регуляции метаболизма холестерина. Рецепторная теория обмена липидов (М.С. Браун и Дж.Л. Гольдштейн, Нобелевская премия, 1985) принципиально дополнила теорию Н.Н. Аничкова.

В современную эпоху интерес к изучению АС возрастает в связи со значимым развитием целого ряда фундаментальных и прикладных научных дисциплин, а также появлением новых модальностей диагностики и таргетной терапии.

1.3. Воспаление и эндотелиальная дисфункция как основа атерогенеза

Хроническое воспаление — это патогенетический механизм многих заболеваний, вызывающий до 80% заболеваемости и смертности в развитых странах. АС представляет собой классический пример заболевания, связанного с хроническим воспалением на всех стадиях развития патогенеза, от раннего до позднего [Bezsonov E. E., 2021]. При локальном поражении мышечно-эластической артерии образуется АСБ. Образование АСБ - медленный, прогрессирующий процесс,

который может начаться в детстве и оставаться незаметным в течение многих лет. В основном это происходит в артериях крупного и среднего калибра, особенно в зонах деформаций или бифуркаций с турбулентным потоком крови (брюшная аорта, коронарные и сонные артерии). АСБ длительно развивается и проходит несколько стадий, от начальной - бессимптомной и нестенотической стадии и до поздней стадии, во время которой на поверхности бляшки образуются тромбы, ведущие к эмболии [Puig N., 2020].

Самым ранним признаком АС является эндотелиальная дисфункция, которая способствует проникновению ЛПНП в субэндотелиальное пространство. В этом микроокружении генерация модифицированных ЛПНП запускает «рекрутирование» моноцитов, их дифференцировку в макрофаги, образование нагруженных липидами пенистых клеток и индукцию воспалительной реакции. Не только пораженные макрофаги, но и циркулирующие моноциты, а также их клетки-предшественники в костном мозге стимулируются проатерогенными факторами, такими как клеточный холестерин, и обладают большой пластичностью генетических и эпигенетических характеристик [Murphy A. J., 2011].

Адгезия моноцитов играет ключевую роль в инициации АС. В этот процесс вовлечены сложные сигнальные пути, и среди них наиболее значимым является взаимодействие между гликопротеиновым лигандом Р-селектина 1 (PSGL-1) и селектинами [Mestas J., 2008]. Активированные и пораженные эндотелиальные клетки экспрессируют Р- и Е-селектин. Селектины связываются с гликозилированным PSGL-1, который экспрессируется на моноцитах и лейкоцитах. Взаимодействия, опосредованные селектином и PSGL-1, способствуют захвату как моноцитов, так и лейкоцитов эндотелием, активируют интегрины и вызывают активацию моноцитов [Ma Y. Q., 2004]. Помимо адгезионных функций, PSGL-1 взаимодействует с хемокиновым лигандом 21 или 19 и способствуют привлечению активированных CD4⁺ Т-клеток к уязвимым бляшкам [Veerman K. M., 2012]. Эти CD4⁺ Т-клетки продуцируют интерферон- γ и фактор некроза опухоли - α и

вносят вклад в провоспалительную среду. В соответствии с этими данными, «нокаут» PSGL-1 в моделях ApoE мышей показал меньшую инфильтрацию моноцитами и лейкоцитами, и защиту от АС [Luo W., 2012].

Дальнейшее воспаление способствует проникновению большего количества лейкоцитов, что приводит к развитию АСБ. «Фиброзный колпачок» образуется в результате активации гладкомышечных клеток, которые привлекаются к интиме и секретируют соединительную ткань. Воспаление усиливается, вызывая апоптоз и гибель клеток, а также образование богатого липидами некротического ядра. Кроме того, происходит деградация внеклеточного матрикса.

«Пораженные» макрофаги способствуют апоптозу гладкомышечных клеток (ГМК) в бляшках путем активации множества цитотоксических сигналов, включая оксид азота (NO) и TNF- α [Boyle J. J., 2003], тем самым предрасполагая бляшку к разрыву. Синтез коллагена ГМК интимы также снижается из-за снижения уровня TGF- β , происходящего из макрофагов. Кроме того, «пораженные» макрофаги способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса (ВКМ), продуцируя металлопротеиназы (ММП), особенно ММП-2 и ММП-9, которые могут вызывать деградацию белка ВКМ, истончение фиброзной капсулы и образование склонных к разрыву АСБ [Chistiakov D. A., 2013]. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса характеризуется усилением некроза клеток, тяжелым воспалением, кальцификацией, кристаллами холестерина, новообразованием сосудов и истончением фиброзной капсулы, что приводит к разрыву бляшек. Кроме того, происходит резкая активация ангиогенеза из-за утолщения бляшек и присутствия ангиогенных факторов. Вновь образованные сосуды слабые и проницаемые и допускают повышенную инфильтрацию клеток крови, что приводит к кровоизлиянию в бляшку [Pourcet B., 2018]. На этой запущенной стадии нестабильной бляшки некротические макрофаги также выделяют липиды, воспалительные и протромботические молекулы, что в конечном итоге приводит к уязвимости бляшки и тромбозу, а в случае АС церебральной артерии - к цереброваскулярной катастрофе.

1.4. Синдромология церебрального атеросклероза и критерии клинического прогрессирования

Атеросклеротическое поражение церебральных артерий считается важной причиной развития ЦВП. Наличие у пациента атеросклеротического поражения сонных артерий значительно повышает риск заболеваемости и смертности, несмотря на наличие адекватной медикаментозной терапии [Раскуражев А. А., 2015].

Развитие острого нарушения мозгового кровообращения может реализоваться по известным патомеханизмам артерио-артериальной эмболии. Однако нельзя не упомянуть о вкладе стеноокклюзирующего поражения в развитии гемодинамического подтипа инсульта [Суслина З. А. и соавт. 2005; Пирадов М. А. с соавт., 2018]. Кроме того, при АС важные изменения происходят в системах крови и сосудистой стенки. Измененные параметры гемореологии и гемостаза увеличивают тромбогенный потенциал крови, тем самым усугубляя патологические процессы развития НМК любого генеза. Помимо прочего, увеличение вязкости крови и ее тромбогенного потенциала в целом может приводить к хроническому ухудшению мозгового кровообращения, вызывая появление или прогрессирование уже имеющегося неврологического дефицита [Танашян М. М., 2018].

Основным клиническим проявлением прогрессирования атеросклеротического поражения является «симптомность» стеноза, в соответствии с имеющимися рекомендациями это наличие ишемического эпизода в бассейне пораженной ВСА в течение предшествующих 6 месяцев [Richardson J. D., 1989].

Помимо высокого риска тромбоэмболических ишемических церебральных осложнений, пациенты с поражением сонных артерий подвержены риску нарушения церебральной гемодинамики, что может привести к снижению когнитивных функций и церебральной ишемии из-за хронической церебральной гипоперфузии [Donahue M. J., 2018].

«Асимптомный» стеноз ВСА нередко сопровождается хронической ишемией мозга, дисциркуляторной энцефалопатией - прогрессирующим многоочаговым поражением головного мозга, сопровождающимся развитием неврологических нарушений различной степени тяжести. Это собирательное понятие, на первый план которого выходит появление и медленное прогрессирование когнитивных нарушений, причем преимущественно управляющей функции головного мозга. Помимо этого, могут возникать как общемозговые нарушения (головная боль, головокружение), астенический синдром, так и очаговые нарушения: вестибуломожжечковые нарушения и псевдобульбарный синдром. Разница развития молекулярных механизмов хронического и острого поражения мозговой ткани достаточно условны. После развития гипоперфузии мозговой ткани происходит каскад биохимических реакций, в том числе развитие окислительного стресса и увеличение синтеза оксида азота на фоне повышения вязкости крови и нарушения церебральной микроциркуляции обусловленных преимущественно глутаматным эксайтоксикозом.

Тенденции мировых исследований сфокусировали свой взор на стратификации риска у пациентов с «асимптомным» стенозом ВСА. Наличие «немых» инфарктов головного мозга у пациентов в исследовании ACSRS показало более высокий кумулятивный риск развития ипсилатерального инсульта чем без них (28,8% против 8,0%; ОР 3,0). Увеличение степени стеноза является на данный момент основным критерием прогрессирования АС, в том числе приводящего к дестабилизации бляшки.

Относительно роли прогрессирования АСБ в том же исследовании ACSRS было показано, что 8-летний риск развития ИИ при наличии стеноза ВСА 50-99% составил 9%, а при увеличении АСБ этот риск увеличивался до 16% [Kakkos S. K., 2014]. Другое исследование ACST-1 показало, что прогрессирование степени стеноза по данным УЗИ являлось независимым предиктором ипсилатеральных сосудистых событий (преходящая слепота, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ИИ) [Hirt L. S., 2014]. Практически у каждого пятого имело место прогрессирование АСБ, что в ряде случаев сопровождалось развитием

острой очаговой симптоматикой. Несмотря на современные возможности раннего определения субклинического церебрального АС, в том числе его прогрессирования с помощью серологических биомаркеров, клиническая значимость основных неврологических симптомов очень важна. [Раскуражев А. А., 2015].

1.5. Приверженность к лечению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Своевременное выявление сопутствующей патологии и назначение лекарственных средств является основой первичной и вторичной профилактики ССЗ. Модифицируемые факторы риска представляют собой огромный пласт коморбидных состояний, при которых в несколько раз повышается риск развития сердечно-сосудистого события, особенно у лиц в группе высокого риска. Пациентам высокого риска требуется назначение комбинированной терапии: антиагрегантной, липидснижающей, антигипертензивной и гипогликемической. Правильная мотивация пациентов для постоянного принятия лекарственных средств - один из ключей к снижению распространенности ССЗ. Приверженность к лечению наиболее значима при долгосрочной терапии хронических соматических заболеваний. Дословно понятие «приверженность» означает «быть верным чему-то» или «следовать» [Нелидова А. В., 2015]. Первое упоминание проблемы приверженности к лечению было опубликовано в 1967 году, что говорит о высокой значимости и сложности решения данной проблемы. В 1979 году Sackett D. и Haynes R. предложили под комплаенсом или приверженностью к лечению понимать степень соответствия поведения пациента согласно рекомендациям врача: приему назначенной терапии, соблюдения предписаний по изменению образа жизни (модификация факторов риска) и периодичность наблюдения [Конради А. О., 2007]. Тенденция изучения приверженности лечению в мире привела к тому, что

были сформулированы основные меры по увеличению данного показателя: оптимизацию контакта врач–пациент, изменение общественного сознания и общегосударственные мероприятия. Высокая приверженность к лечению также оказывает положительное влияние на социально-экономические составляющие, значимо снижающее частоту госпитализаций и затрат здравоохранения [Aubert R. E., 2010]. До сих пор так и не найдены «золотой стандарт» и универсальный метод увеличения приверженности к лечению [Лукина Ю. В., 2017]. Первоначально для оценки приверженности к терапии в Российской Федерации был разработан в 2008 году опросник КОП-25, который был апробирован на пациентах с артериальной гипертонией [Николаев Н. А., 2008]. В 2016 году этот опросник модифицировали для универсальной лекарственной терапии [Николаев Н. А., 2018]. Сейчас в кардиологическом обществе активно обсуждается возможность рассматривать низкую приверженность к лечению как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Согласно данным ВОЗ, приверженность к лечению у пациентов с хроническими заболеваниями составляет примерно 50% [Adherence to Long-Term Therapies, 2019]. В работе Liu P. и др. в 2004 году после 7-летнего наблюдения за пациентами с впервые выявленной неосложненной артериальной гипертонией старше 30 лет, у которых развился ишемический инсульт, после поправки на риски отметили, что низкая приверженность к лечению была основным фактором риска, оказавшим влияние на частоту развития ИМК [Liu P. H., 2009]. Shroufi A. и др. показали, что повышение приверженности к лечению липидснижающей терапии (с 50% до 75%) позволит предотвратить в два раза больше летальных исходов у пациентов с ИБС [Gomez Sandoval Y. H., 2011]. Имеются и другие, в том числе противоположные мнения – так, отмечено отсутствие влияния приверженности к лечению на исход и прогрессирование заболевания у пациентов с перенесенным ИМ [Чесникова А. И., 2012]. При изучении приверженности к артериальной гипертонии было показано, что через 5 лет наблюдения после назначения антигипертензивной терапии приверженность к лечению снижается практически в 2 раза [Сарычева А. А., 2017]. При рассмотре-

нии церебральной патологии была показана ассоциация между низкой приверженностью к лечению и прогрессированием атеросклеротического поражения ВСА у пациентов с перенесенным ИМ [Богданова А. А., 2022]. Несмотря на пять десятилетий изучения проблемы приверженности к лечению, много вопросов остается нерешенными, что делает изучение влияния её роли на прогрессирование различных хронических заболеваний актуальным.

1.6. Ультразвуковые маркеры прогрессирования атеросклероза

На сегодняшний день УЗИ является быстрым, экономичным и неинвазивным методом. Основным критерием субклинического прогрессирования атеросклеротического поражения ВСА на данный момент является увеличение степени стеноза. Кроме того, добавление доплеровского режима позволяет количественно оценить стеноз с помощью измерения скорости кровотока, а также дать приблизительную оценку субклинического АС по жесткости артерии с помощью параметра скорости пульсовой волны. Ультрасонография с контрастным усилением обеспечивает новые функции по сравнению с УЗИ в В-режиме, позволяя детально охарактеризовать и количественно оценить бляшку – от анатомии до момента прогрессирования: изъязвлений и неоваскуляризации [Cisnaru G., 2021]. Помимо этого, важно классифицировать и отслеживать эхогенность структуры АСБ, учитывая возможный переход как в сторону большего содержания гиперэхогенного компонента, так и в сторону гипоехогенного компонента с признаками осложнения.

УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ) может использоваться во многих случаях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, от количественной оценки перфузии миокарда при стресс-эхокардиографии до стратификации риска АС и наблюдения за бляшками во время терапии [Schinkel A. F. L., 2016]. Контрастный агент, вводимый во время исследования, вызывает усиление про-

света сонной артерии, демонстрируя гипоехогенную оболочку интимы, гипоехогенную оболочку средней оболочки и гиперэхогенную адвентициальную оболочку. Это позволяет глубоко оценить неровности артериальной стенки, а также выявить гиподенсивные бляшки и изъязвления [Partovi S., 2012]. Интуитивно этот метод позволяет лучше измерить комплекс интима-медиа за счет повышенного разрешения.

Помимо этого, КУУЗИ используется для оценки степени неоваскуляризации – как одной из причин дестабилизации бляшки. С момента первого применения КУУЗИ для оценки неоваскуляризации АСБ в 2003 г. точность и надежность метода были подтверждены многочисленными исследованиями на животных и людях, продемонстрировавших высокую корреляцию ультразвуковых и морфологических данных [Евдокименко А. Н., 2019]. Исследование, проведенное в 2017 году, показало, что микрососуды в структуре АСБ при КУУЗИ достаточно четко визуализируются и определяются при диаметре микрососудов более 20 мкм [Чечеткин А. О., 2017]. Именно неоваскуляризация, как один из главных маркеров нестабильности АСБ, помимо структурных особенностей и состояния поверхности бляшки, в настоящее время вызывает повышенный интерес у исследователей.

1.7. Хирургическая профилактика нарушений мозгового кровообращения

В исследовании NASCET продемонстрирована 19–33% частота возникновения инсульта после 18 месяцев медикаментозной терапии без хирургического вмешательства среди пациентов с симптомными стенозами [Brott T. G., 2010]. Хирургическое вмешательство в виде КЭАЭ и КАС достоверно снижает риск развития инсульта у этой когорты пациентов.

VACS было первым крупным исследованием КЭАЭ у пациентов с асимптомными стенозами [Hobson R. W., 1993]. Исследование показало статистически

значимое снижение 5-летнего риска возникновения ТИА, инсульта и смертности после перенесенной КЭАЭ. Самым крупным исследованием, включавшим в себя 1662 пациента с асимптомными каротидными стенозами, является исследование ACAS. По данным ACAS было определено, что риск развития инсульта на стороне оперированного сосуда на протяжении 5 лет после операции был достоверно ниже, чем в группе консервативного лечения.

Нельзя забывать, что КЭАЭ для пациентов как с симптомными, так и бессимптомными стенозами должна проводиться совместно с медикаментозной терапией.

У пациентов с высоким риском хирургических осложнений при выполнении КАС с использованием ловушки для эмболов, хирургические риски ниже по сравнению с рисками при проведении КЭАЭ.

КАС у пациентов с бессимптомными стенозами имеет более благоприятный исход по сравнению с КЭАЭ у пациентов с высоким хирургическим риском.

Исследование CREST предоставило результаты, в которых 4-летняя частота развития инсульта в группе у пациентов с симптомным стенозом более 50%, смерть от ИМ была одинаковой как у КАС, так и у КЭАЭ (7,2% и 6,8% соответственно).

В подгруппе пациентов с асимптомным стенозом более 60% 4-летняя частота развития инсульта и смертность были выше после КАС (4,5% и 2,7%) [Hobson R. W., 2004]. Помимо этого, эффективность методов зависит от возраста пациента: в молодом возрасте более предпочтительна КАС, тогда как в старшем возрасте более показана КЭАЭ [Brott T. G., 2010].

Исследование CAVATAS, сравнивавшее КАС и КЭАЭ, показало одинаковый риск развития инсульта и смертность в течении 30 дней после проведенной операции. Частота ипсилатерального инсульта через 3 года наблюдения была одинаковой в обеих группах. Тем не менее, 8-летняя частота ипсилатерального инсульта составила 11,3% после КАС против 8,6% после КЭАЭ.

Исследование SPACE показало одинаковую частоту возникновения ипсилатерального инсульта и смерти в обеих группах в течение 30 дней (6,8% КАС

против 6,3% КЭАЭ), а также в течение 2 лет (9,5% против 8,8%) [International Carotid Stenting Study investigators et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy, 2010].

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, при КАС чаще выявлялись «острые немые» очаги. Периоперационная гемодинамическая нестабильность, включающая брадикардию, асистолию и гипотензию, которая требовала лечения, с большей вероятностью вызывала ишемические поражения головного мозга у пациентов с КАС, чем у пациентов с КЭАЭ [Altinbas A., 2014; Медведев.Р. Б., 2016], а также в редких случаях возможно возникновение очагового неврологического дефицита в рамках развития контраст-индуцированной энцефалопатии.

Проведение КАС тесно сопряжено с гемодинамическими реакциями из-за наличия синокаротидного рефлекса. Очень важно на протяжении всей операции и нескольких последующих дней контролировать цифры артериального давления, а также назначить адекватную антигипертензивную терапию [Танащян М. М., 2019]. Временный вазоспазм возникает в 10–15 % случаев и связан с манипулированием проводника внутри сосуда, катетерами и захватными устройствами, чаще встречается среди курильщиков и пациентов с артериальной гипертензией [Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Национальные рекомендации, 2012; Twine С. Р., 2023]

В Научном центре неврологии было проведено сопоставление результатов ультразвукового исследования ВСА с морфологической картиной биоптатов АСБ, полученных в ходе КЭАЭ. Установлено, что в «симптомных» атеросклеротических бляшках по сравнению с «асимптомными» примерно в 2 раза чаще обнаруживаются изъязвление покрышки бляшки (24% и 13% соответственно), истончение её в области очагов атероматоза (15% и 8%), инфильтрация покрышки липофагами (23% и 13%), а также тромбы на люменальной поверхности бляшки (16% и 8%) [Танащян М. М., 2013].

Рестеноз встречается в 3-5% случаев и его можно минимизировать, избегая множественных баллонных ангиопластик или ангиопластики с использованием

высокого давления, особенно в сильно кальцинированных сосудах [Younis G. A., 2007].

В исследовании SPACE рестеноз сонной артерии > 70% через 1 год возник у 4,6% пациентов с КЭАЭ и у 10,7% пациентов с КАС ($p = 0,0009$) [SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial, 2006].

Ультразвуковое исследование рекомендуют проводить через 1, 6 и 12 месяцев после операции, затем каждые 6 или 12 месяцев. Регулярная визуализация позволяет адекватно оценить проходимость установленного стента, исключить развитие контралатеральных поражений и рестеноза.

1.8. Диагностические биомаркеры крови

Содержимое АСБ находится в постоянном взаимодействии с циркулирующей кровью. В процессе прогрессирования бляшек определенные молекулы могут диффундировать в сыворотку крови и, следовательно, ее исследование может предоставлять важную информацию о биомаркерах, которые можно использовать как предикторы развития сосудистых осложнений и цели для разработки таргетной терапии. Следует определить, что может относиться к биомаркерам.

Биомаркер — это молекула, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормального биологического механизма, патогенного процесса или фармакологической реакции на терапевтическое вмешательство. Биомаркеры должны соответствовать нескольким критериям: специфичность, чувствительность, клиническая применимость и рентабельность. Было опубликовано несколько всеобъемлющих обзоров сывороточных биомаркеров и их связи с АС брахиоцефальных артерий для разработки более грамотной тактики лечения в отношении пациентов с бессимптомным АС [Vlachopoulos С., 2015; Танащян М. М., 2015].

Все биомаркеры АС сонных артерий можно разделить на несколько больших групп.

1.8.1. Показатели липидного обмена

Одна из главных групп диагностических биомаркеров АС, на которой основаны клинические рекомендации для лечения, является липидный профиль. Основные функции липопротеинов - доставка нейтральных липидов, таких как триглицериды, и, в меньшей степени, холестерина в периферические клетки и удаление избыточного клеточного холестерина с помощью обратного пути транспорта холестерина. Показатели жирового и липидного обмена (общий холестерин (ОХ), липопротеины различной плотности (липопротеины низкой плотности (ЛПНП), атерогенная малая субъединица (sЛПНП (s-LDL)), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)), адипонектин (ADPN), липопротеин а (Lp(a)), эндогенный регулятор метаболизма липидов и глюкозы семейства фактора роста фибробластов (FGF-21), липидзависимая фосфолипаза А2 (Lp-PLA2), вместе с воспалительными факторами, являются основной причиной в возникновении, развитии и дестабилизации атеромы, хотя их роль и специфическая функция остаются не до конца изученными.

Несколько больших работ показали ключевую роль ОХ в развитии АС сонных артерий. Атеросклеротические бляшки богаты липидами, и их содержание липидов в значительной степени определяет уязвимость бляшек и скорость прогрессирования стеноза. Отложение внеклеточного ОХ, накапливающегося в каротидной бляшке, способствует воспалению и эрозии фиброзной покрышки, что в конечном итоге приводит к разрыву бляшки [Abela G. S., 2010].

Большинство эпидемиологических исследований показали прямую корреляцию между уровнями липидов и риском развития ИИ [Ma Z., 2020], и эта связь зависит от конкретно рассматриваемого липидного компонента и подтипа инсульта. Высокие концентрации ОХ и ЛПНП в плазме крови коррелировали с атеротромботическим подтипом инсульта [Hindy, G., 2018], тогда как гипертриглицеридемия обычно обнаруживается у пациентов с ишемическим инсультом неза-

висимо от подтипа. Высокие концентрации ЛПНП увеличивают риск прогрессирования стеноза у симптомных пациентов с легким и умеренным стенозом [Progression of mild to moderate stenosis, 2018], в то время как снижение уровней ОХ и ЛПНП с помощью интенсивной гиполипидемической терапии уменьшает рецидивы и будущие сердечно-сосудистые события [Carotid atherosclerosis evolution when targeting a low-density lipoprotein, 2020], а также предотвращает прогрессирование каротидного АС у асимптомных и симптомных пациентов [Zhang Q., 2017]. Статины являются наиболее широко используемым гиполипидемическим средством, и было продемонстрировано, что их применение у пациентов с некардиоэмболическими инсультами (включая поражение мелких сосудов и атеротромботические инсульты) снижает частоту повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Статины уменьшают воспаление атеросклеротических бляшек за счет снижения уровня ЛПНП в плазме, но они также обладают плеiotропными эффектами, включая ослабление хронического воспаления.

Также предполагалась роль Lp (a) в качестве биомаркера и предиктора ишемического инсульта [Hong X. W., 2018]. Исследования показали обратную зависимость между ЛПВП и ишемическим инсультом, особенно при атеротромботическом подтипе [Tirschwell D. L., 2004], где низкие концентрации ЛПВП коррелируют с высокой инвалидизацией и неблагоприятным клиническим исходом инсульта [Yeh P. S., 2013]. Хорошо известно, что ЛПВП играют антиатерогенную роль при инсульте [Varela L. M., 2020].

Некоторые ферменты, связанные с ЛПНП и ЛПВП, были предложены в качестве предполагаемых биомаркеров ИИ, в основном Lp-PLA2, которая считается фактором риска возникновения и рецидива ИИ [Elkind M. S. V., 2009]. Lp-PLA2 в большем объеме связана с ЛПНП, тогда как небольшая часть активности циркулирующих ферментов также связана с ЛПВП из-за чего данные о ее функциях разнятся. При этом, распределение связывания может различаться при разных видах дислипидемии и зависит от концентрации Lp(a).

Другим важным биомаркером, которому отводят атеропротективную функцию, является FGF21. Циркулирующие уровни FGF21 повышены у пациентов с АС, макрососудистыми и микрососудистыми осложнениями диабета, возможно, за счет компенсаторной активизации. В адипоцитах FGF21 способствует секреции адипонектина, который действует непосредственно на кровеносные сосуды, уменьшая эндотелиальную дисфункцию, ингибируя пролиферацию гладкомышечных клеток и блокируя превращение макрофагов в пенистые клетки. Уровни циркулирующего адипонектина снижаются при ожирении и ряде сердечно-метаболических заболеваний, связанных с ожирением [Zhu W., 2008]. В макрофагах адипонектин подавляет воспаление, вызванное как эндотоксинами, так и токсическими липидами, и блокирует образование пенистых клеток, ингибируя поглощение окисленных ЛПНП и усиливая отток холестерина [Miczke A., 2002]. Кроме того, FGF21 подавляет биосинтез ОХ и ослабляет гиперхолестеринемию путем ингибирования белка-2, связывающего регуляторный элемент стеролового фактора транскрипции, в гепатоцитах.

1.8.2. Биомаркеры деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированные с атерогенезом

Следующая группа биомаркеров и одна из самых обсуждаемых проблем атерогенеза – биомаркеры деградации внеклеточного матрикса, воспаления и маркеры, ассоциированные с атерогенезом (матриксные металлопротеиназы 1 и 9 (MMP-1, MMP-9) ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1), интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), асимметричный диметиларгинин (ADMA), орозомукоид (ORM), хромогранин А (CgA), остеопротегерин (OPG)) Как уже говорилось при рассмотрении патогенеза, АС считается хроническим воспалительным заболеванием артериальной стенки [Ridker P. M., 2009]. Клеточный иммунитет – процесс, посредством которого клетки иммунитета принимают провоспалительный фенотип после кратковременного воздействия патогена.

Воспалительные факторы широко изучались в контексте инсульта. Однако их использование в качестве биомаркеров затруднено тем фактом, что эти иммунологические факторы являются плеiotропными и их уровни могут быть неспецифически повышены при других заболеваниях, связанных с воспалительной реакцией. Кроме того, некоторые воспалительные биомаркеры связаны с инсультом как таковым и напрямую связаны с объемом инфаркта. Однако подтип инсульта может частично определять воспалительный профиль [Tuttolomondo A., 2012]. Эти предполагаемые биомаркеры особенно важны при атеротромботическом подтипе, при котором медиаторы воспаления из бляшки могут высвобождаться в кровоток. В результате цитокины, металлопротеиназы, молекулы адгезии и клеточные рецепторы, среди прочих факторов, могут быть повышены в кровотоке и могут быть использованы для диагностики и оценки прогноза атеротромботического инсульта [Martinez E., 2020].

Повышенные уровни цитокинов, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-18 связаны с ишемическим инсультом [Georgakis M. K., 2019]. Некоторые из них - в частности IL-6, особенно повышен при атеротромботическом подтипе, и коррелирует с тяжестью и неблагоприятным исходом [Jeon S. B., 2012]. Исследования показали положительную связь между IL-1 β и риском развития ишемического инсульта, в том числе повторного инсульта в будущем [Welsh P., 2008].

ММР представляют собой эндопептидазы, которые разрушают внеклеточный матрикс и, таким образом, играют важную роль в воспалении, ремоделировании и ангиогенезе. Было обнаружено, что уровни ММР-1 в плазме крови ассоциированы с исходом инсульта; однако концентрация ММР-1 обратно пропорциональна атеротромботическому подтипу инсульта [Iemolo F., 2016]. Основной ММР, ассоциированной с атеросклеротическим процессом и ишемическим инсультом, является ММР-9. Высокие значения ММР-9 ассоциированы с повышенным риском смертности и серьезной инвалидности у пациентов с ишемическим инсультом [Zhong C., 2017]. Более того, уровни ММР-9 особенно повышены при остром атеротромботическом инсульте и выше у бессимптомных пациентов, чем

у здоровых людей [Saksi J., 2011]. Экспрессия MMP-9 в каротидных бляшках выше при симптомных бляшках, чем при асимптомных [Guo Z., 2018].

В 1960-х годах исследователи из Японии впервые обнаружили ORM, или альфа-1-кислотный гликопротеин (AGP), который является одним из белков острой фазы. Он может синтезироваться не только печенью, но и внепеченочными тканями, например мозгом, при различных патологических и физиологических состояниях. Его эффекты являются иммуномодулирующими, поддерживающими барьерную функцию капилляров и транспортных белков. Verntsson J. указывает, что повышенные уровни ORM связаны с повышением частоты ишемического инсульта [Verntsson J., 2016].

В последнее время появились другие индикаторы прогрессирования ССЗ. Так в 2019 году показана достоверная значимость сывороточного OPG [Сао Y., 2019], а также хромогранина А в прогрессировании АС, в том числе на животных моделях [Mahata S. K., 2019].

Повышенный уровень остеопротегерина связан с увеличением риска развития АС, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Более того, высокие уровни OPG у больных с ИИ связаны с выраженностью постинсультного поражения мозга и выраженностью неврологического дефицита. Плазменные уровни OPG у больных АС, скорее всего, повышаются в ответ на усиление активации воспалительных механизмов. Доказано, что OPG стимулирует продукцию MMP-9 эндотелиальными клетками [Bennett V. J., 2006], что способствует повреждению фиброзной капсулы и усугублению нестабильности атеросклеротической бляшки. В исследованиях по изучению взаимосвязи между OPG и морфологией бляшки [Vik A., 2007] у лиц с гипохогенными бляшками концентрация OPG была значительно ниже по сравнению с лицами с гиперэхогенными бляшками и контрольной группой ($p = 0,002$). Выявлена обратная зависимость между концентрациями OPG в сыворотке и эхогенностью бляшек, оцениваемой по шкале медианы серой шкалы [Kadoglou N. P. E., 2008].

1.8.3. Показатели дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза

Не менее изученными являются биомаркеры эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза., к которым относятся система оксида азота (NO, NO₂, NO₃)), молекула межклеточной адгезии – 1 (ICAM1), фактор роста эндотелия (VEGF-A), растворимый тромбомодулин (р-ТМ).

Эндотелиальные клетки, внутренний слой артериальной стенки выполняют жизненно важную регуляторную функцию в контроле сосудистой проницаемости макромолекул посредством динамических межклеточных щелей, внутриклеточных фенестр и вакуолярных путей, инициируемых в эндоцитарных везикулах [Chiu J. J., 2011]. Дисфункция эндотелиальных клеток является важнейшим патофизиологическим фактором, вызывающим АС [Tabas I., 2007], что приводит к дефектному эндотелию, создает провоспалительное состояние и увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии. Дефектный эндотелий также вызывает трансмиграцию нейтрофилов и моноцитов в артериальную стенку, что может поддерживать локальный воспалительный ответ за счет секреции хемокинов [Kwon S. P., 2018]. В результате ЛПНП и частицы холестерина трансэндотелиально проникают и остаются в субэндотелиальном пространстве, способствуя нарушению липидного обмена и обострению воспаления [Tabas I., 2007]. Таким образом, дисфункция эндотелиальных клеток рассматривается как определенный признак для выявления раннего или еще обратимого АС [Tiwari A., 2022].

ICAM1 расположены на поверхности клеток и участвуют в связывании с другими клетками или с внеклеточным матриксом. В воспалительном состоянии из-за повреждения тканей могут высвободиться ICAM1 и активировать секрецию цитокинов. Растворимые формы селектинов, включая Е-селектин и Р-селектин, повышены при ИИ [Fassbender K., 1995].

Одним из важнейших биологически активных агентов является оксид азота (NO), который синтезируется из L-аргинина в эндотелиальных клетках при воздействии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и участвует в эндотелий-зависимой релаксации гладкой мускулатуры. NO оказывает противовоспалительное действие, подавляя активность молекул адгезии и хемокинов, а также имеет антитромботические свойства, которые объясняются воздействием на экспрессию ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1) [Tetteroo E., 1998] и присутствием eNOS в тромбоцитах [Freedman J. E., 1999]. Следует отметить, что оксид азота нейтрализует повреждающее действие свободных радикалов на эндотелий, тем самым участвуя в поддержании его целостности и проницаемости [Di Lorenzo A., 2013]. При снижении синтеза NO, в частности из-за нарушения экспрессии и активности eNOS, увеличивается выработка супероксида, что приводит к образованию прооксидантного пероксинитрита, дисбалансу между эндотелиальными вазодилаторными и вазоконстрикторными факторами, вследствие чего формируется эндотелиальная дисфункция [Diers A. R., 2013].

Кроме того, оксид азота препятствует прогрессированию атеросклеротического процесса. В исследованиях было показано, что ингибирование eNOS, а соответственно и эндотелиального синтеза NO, усиливало экспрессию молекул лейкоцитарной адгезии (VCAM-1 и др.) и цитокинов, которые способствуют миграции моноцитов в интиму сосудов, что приводило к ускорению формирования атеросклеротических изменений [Borin L., 1998].

1.8.4. Параметры гемостаза

Существенный вклад в патогенез атеротромбоза вносит система гемореологии и гемостаза. Наиболее важными для оценки разных звеньев тромбообразования являются агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином и АДФ (АТ-адреналин, АТ-АДФ), фибриноген, дизентегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1, член 13 (ADAMTS-13), тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1).

Лизис фибрина в кровяном сгустке (тромбе) и околоцеллюлярный протеолиз являются результатом активации тканевого и урокиназного плазминогена - t-PA и u-PA соответственно. В системе регуляции фибринолиза активность плазмина может напрямую ингибироваться альфа2-антиплазмином или ингибитором фибринолиза, активируемым тромбином.

PAI-1 синтезируется в разных тканях и типах клеток: печень, селезенка, адипоциты, гепатоциты, тромбоциты, мегакариоциты, макрофаги, ГМК, эндотелиальные клетки [Tsantes A. E., 2008]. PAI-1 образует ковалентную связь с t-PA и останавливает деградацию активированного фибрина, предотвращая образование плазмина из плазминогена [Agirbasli M., 2005]. PAI-1 играет важную роль в развитии АС и острых тромботических явлений (как, например, тромбозы глубоких вен голени и инфаркт миокарда) [Agirbasli M., 2011]. t-PA и PAI-1 напрямую влияют на процессы формирования и деградации тромба и, следовательно, во многом определяют риск развития артериального тромбоза. PAI-1 – это провоспалительная, прокоагулянтная и профибротическая молекула. Часто PAI-1 экспрессируется в пораженных тканях (включая миокард и головной мозг), а соотношение PAI/t-PA является индикатором состояния системы фибринолиза у пациента и, таким образом, риска тромбоза и ишемических НМК. При этом необходимо отметить, что важнейшее значение имеет именно дисбаланс в указанных системах, поскольку имеются свидетельства эндотелиальной активации при церебральных ангиопатиях, ассоциированных с низкими уровнями PAI-1, а также

сочетания высокой активности t-PA с поражением белого вещества головного мозга [Zhang C. E., 2010]. Серьезную роль играют описываемые молекулы и в атерогенезе. Одним из главных событий, лежащих в основе АС, является ингибирование фибринолиза в связи с увеличением концентрации и активности PAI-1, являющегося, по своей сути, индикатором неэффективного фибринолиза [Libby P., 2009]. Указанные нарушения ведут к образованию тромба [Pandolfi A., 2001] и дестабилизации АСБ. Одним из важнейших компонентов фибринолитической системы крови является PAI-1, который препятствует превращению плазминогена в плазмин [Rijken D. C., 2009], а также ингибирует t-PA и урокиназный активатор плазминогена (u-PA) [Yasar Yildiz S., 2014].

Показано также сочетание гипергликемии и повышения концентрации PAI-1 в плазме крови при многих состояниях, включая метаболический синдром [Alessi M. C., 2006], сахарный диабет и ожирение. Показаны корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями PAI-1 и риском ССЗ – так, повышение плазменной концентрации PAI-1 ассоциировано с риском инфаркта миокарда [Thögersen A. M., 1998], стенокардии напряжения [Juhan-Vague I., 1989] и АС [Schneiderman J., 1992]. В дополнение к регулирующей функции в системе фибринолиза, PAI-1 также представляет собой агент, влияющей на ремоделирование матриксных структур. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что PAI-1 не только биомаркер, но и один из основных медиаторов таких системных заболеваний, как сосудистая патология [Cesari M., 1999], астма, рак [Durand M. K. V., 2004], инсулинорезистентность, ожирение [Lijnen H. R., 2005].

Таким образом, все вышесказанное привело к тому, что сформированный взгляд на проблему прогрессирования АС слишком сложен и многогранен, преимущественно за счет избытка и неоднозначности исследуемых биомаркеров.

В связи с чем нами было инициировано комплексное исследование биомаркерного профиля атеросклеротического поражения ВСА и его прогрессирования, позволяющее оценить течение АС и сформировать диагностические критерии для его выявления и формирования групп высокого риска.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу настоящей работы легло клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование 130 лиц с различными проявлениями ЦВП и гемодинамически значимым стенозом ВСА (таблица 1). 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. Средний возраст обследованных составил 67 [63;70] лет. Среди пациентов было незначительно больше мужчин – 51,5% против 48,5% у женщин.

2.1. Общая характеристика больных с ЦВП

Критерии включения:

1. Наличие у пациента подтвержденной ЦВП (хроническая ишемия мозга или перенесенное ОНМК) на фоне церебрального атеросклероза.
2. Наличие подтвержденного с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий головы значимого атеросклеротического поражения ВСА (50% и более).
3. Ангиореконструктивные операции ВСА (у части больных) по поводу гемодинамически значимого стеноза ВСА за 3-5 лет до настоящего исследования.

Критерии невключения:

1. Воспалительные или инфекционные заболевания, перенесенные менее чем за 3 месяца до проведения обследования и взятия крови.
2. Противопоказания для МРТ – исследования.
3. Тяжелая соматическая патология.

Неврологическая характеристика пациентов

Неврологические проявления	Количество пациентов, n (%)
Пирамидный синдром	38 (29)
Синдром чувствительных нарушений	28 (21)
Когнитивные нарушения	55 (42)
Координаторные нарушения	56 (43)
Шум в ушах	73 (56)
Астенические проявления	51 (39)
Цефалгия	39 (30)
Атактические нарушения	65 (50)
Дизартрия	25 (19)

Группа I была представлена 50 пациентами, средний возраст которых составил $68,1 \pm 7,0$ лет (минимум 53 года, максимум 85 лет), с цереброваскулярной патологией и атеросклеротическим стенозом ВСА от 50% и более, средний стеноз ВСА 55% [50; 60], получавших консервативную терапию. 16 пациентов перенесли нарушение мозгового кровообращения с развитием стойкого неврологического дефицита в виде пирамидного синдрома, синдрома чувствительных и когнитивных нарушений. У оставшихся 34 пациентов были выявлены неврологические проявления хронической ЦВП в виде когнитивных и вестибулярных нарушений, а также в ряде наблюдений шума в ушах и астенических проявлений. Эта группа наблюдалась в динамике в течение одного года для определения факторов риска и поиска биомаркеров, ассоциированных с прогрессированием каротидного атеросклероза.

Группа II состояла из 50 пациентов с цереброваскулярной патологией- и атеросклерозом ВСА более 50%, которым были выполнена КАС. II группа включала в себя 22 «симптомных» пациента с проявлениями нарушения мозгового кровообращения в бассейне ВСА: пирамидный синдром, синдром чувствительных нарушений, когнитивный дефицит. У 28 пациентов была выявлена хроническая ЦВП с преобладанием когнитивных и вестибуломозжечковых проявлений

заболевания. Средний возраст пациентов составил 66 лет, а средняя степень стеноза ВСА – 77%. Из них 23 пациента имели контрлатеральный стеноз со средней степенью стеноза 52,6%. Эта группа оценивалась по основным клинико-лабораторным параметрам до операции и через 12 месяцев после операции. Симптомным считали стеноз, если пациент перенес ТИА или ишемический инсульт в бассейне стенозированной ВСА; асимптомным – при отсутствии очаговой неврологической симптоматики в бассейне кровоснабжения пораженной ВСА в течение предшествующих 6 месяцев [Richardson P. D., 1989].

Группа III была представлена 30 пациентами со средним возрастом $71,7 \pm 4,9$ лет с хронической цереброваскулярной патологией и асимптомным атеросклерозом ВСА, перенесших ангиореconstructивную операцию в течение последних 3х лет. Им была проведена ретроспективная оценка изучаемых ультразвуковых характеристик и лабораторных показателей после вмешательств и спустя 5-7 лет. Клинические проявления хронической ЦВП были представлены в основном субъективными жалобами (астеническими проявлениями, цефалгией) и когнитивными нарушениями.

Обследование пациентов проводилось на базе 1 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. Щипакин В.Л.) и включало следующее:

1. Общий клинический осмотр, антропометрические данные (масса тела, рост, ИМТ), артериальное давление.
2. Определение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Оценка по клиническим шкалам:
 - модифицированная шкала Рэнкина (mRs, или MRS) позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта и включает пять степеней инвалидизации после инсульта (0 – Нет симптомов; 1 – Отсутствие существенных

нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности; 2 – Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 – Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи; 4 – Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи; 5 – Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала);

– индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index - RMI) - методика, предназначенная для клинической оценки мобильности пациента. Значение индекса может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров);

– шкала MoCA (Montreal Cognitive Assessment): 30-26 баллов нормальные значения, 25 и ниже – когнитивные нарушения;

– Адаптированная количественная неврологическая шкала А.И. Федина (амбулаторная шкала) (раздел 1) (0-26 баллов);

– госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД) (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale). Интерпретация результатов HADS: 0-7 – нормальные значения (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия;

– оценка приверженности лечению проведена с использованием стандартизированных отечественных опросников: Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) и Отечественный опросник приверженности терапии (ОПТ).

2.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования

2.2.1. Ультразвуковое исследование

Дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий выполняли на базе лаборатории ультразвуковых исследований (руководитель – д.м.н. А.О. Чечёткин) на приборе iU22 (Philips, Нидерланды) линейным датчиком L9-3 с частотой 3-9 МГц. При стандартном ДС определяли следующие характеристики АСБ каротидного синуса со стороны планируемой операции: эхогенность, 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 Неврологов, которые соответствуют ангиографическим стенозам, измеренных методом NASCET.

С целью оценки течения атеросклеротического процесса во ВСА всем пациентам было выполнено повторное ДС МАГ. При соблюдении всех механических требований проведения ДС МАГ, нарастание сужения просвета ВСА на 10% и более и/или появление АСБ в другой локации от исходных величин и/или развитие острого нарушения мозгового кровообращения атеротромботического генеза по критериям TOAST трактовалось как наличие прогрессирования атеросклероза во ВСА, и данные пациенты относились к соответствующей подгруппе.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Исследование биоматериала проводилось на базе отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН (руководитель - д.м.н. Шабалина А.А.), 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 выполнено в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4— 2008.

Изучали следующие показатели:

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), триглицеридов (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 а, 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-А, пг/мл), растворимый тромбомодулин (р-ТМ, пг/мл);
- маркеры воспаления, деградации внеклеточного матрикса и 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 (орозомукоид) (ORM, мг/дл), хромогранин А (CgA, мкг/л), остеопротегерин (OPG, пг/мл);

Агрегационную способность тромбоцитов в цитратной плазме крови оценивали на агрегометре Биола (Россия) по стандартной схеме турбидиметрическим методом (по G. Vorn) при температуре 37 °С и перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 900 об/мин. В качестве индукторов использовали адреналин в конечной концентрации 2 мкмоль/л (Адр-АТ, Технология–Стандарт, Россия) и АДФ в конечной концентрации 1 мкмоль/л (АДФ-АТ, РЕНАМ, Россия).

Уровень фибриногена определяли по методу Клауса на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory (США).

Определение ADAMTS-13, t-PA, PAI-1, FGF-21, VEGF-A, Lp-PLA2, MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-1 и 6, ADMA, CgA, OPG, ICAM-1, p-TM в сыворотке/плазме крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. Концентрацию NO, NO₂, NO₃ определяли в плазме крови в микропланшетном формате биохимическим методом, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит под действием фермента нитратредуктазы. Реакция регистрирует колориметрически концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса.

Использовали наборы реагентов eBioscience Bender MedSystems (Австрия), Technoclone (Австрия), Cloud Clone Corporation (США, Китай), R&D Systems (США, Китай), Вектор-Бест (Россия). Все исследования проводились в дублях на планшетном ридере РЕАЛ-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) и VICTOR 2 (Perkin Elmer, США) с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров и калибраторов компаний производителей реагентов.

Исследование показателей липидного спектра ОХ, ЛПНП, ЛПВП триглицеридов (ТГ, липопротеина (а), sЛПНП, и альфа-1-кислого гликопротеина (орозомукоида) в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 30 I (Финляндия) с применением реактивов фирмы Randox (Великобритания). Для исследования уровня липопротеинов низкой и высокой плотности применялся колориметрический метод прямой энзиматической элиминации. Общий холестерин измеряли колориметрическим энзиматическим методом Илька. Триглицериды – энзиматическим методом, основанном на реакции гидролитического расщепления под действием липазы. Липопротеин (а) и орозомукоид определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием латексных частиц.

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 No 9-5/20.

2.3. Статистическая обработка полученных 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов

3.1.1 Оценка общесоматического и демографического статуса

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

Наряду с основным фоновым заболеванием – АС (100% пациентов), у 95% пациентов выявлялась артериальная гипертензия различной степени с преобладанием 3 ст. (74 %) (АД>180/110 мм рт. ст.) Степень артериальной гипертензии определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH, 2018): АГ 1 степени – АД 140-159/90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД>180/110 мм рт. ст. [Williams B., 2018]

Из других сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались такие коморбидные заболевания как избыточная масса тела и ожирение - у 116 пациентов (89%), ишемическая болезнь сердца - у 52 пациентов (40%), сахарный диабет - у 43 пациентов (33%) (таблица 2).

В соответствии с основной целью работы пациенты были разделены на группы: пациенты с АС ВСА 50% и более, получающие консервативную терапию (группа I – 50 человек), пациенты с АС 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).

Основные факторы риска развития ЦВП (n=130)

Параметры	Больные ЦВП (n=130)
Возраст, лет	67 [63;70] лет
Пол, n (%)	
женщины	63 (48,5)
мужчины	67 (51,5)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	53 (41)
Наличие артериальной гипертензии (АГ), n (%)	124 (95)
ИИ в анамнезе, n (%)	38 (29)
ИБС, n (%)	52 (40)
Коронарное стентирование, n (%)	13 (10)
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (1,5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	43 (33)
Ожирение/Избыточный вес, n (%)	60 (46)/56 (43)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	29 [28;32]
Курение, n (%)	58 (45)

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 [Максюткина Л. Н., 2013]. На основании этого группа годового проспективного наблюдения была разделена на две подгруппы: с прогрессированием атеросклероза (I а) ((n=12) и без прогрессирования атеросклероза (I б) (n=38).

3.1.2 Характеристика пациентов I группы

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 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 нарушение мозгового кровообращения 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 (таблица 3, рисунок 1).

Таблица 3

Неврологическая характеристика пациентов I группы

Показатель	Исходно	Через 1 год после наблюдения	p
НМК в анамнезе, n (%)	16 (32%)	21 (42%)	0,074
Пирамидный синдром, n (%)	16 (32%)	21 (42%)	0,074
Расстройства чувствительности, n (%)	14 (28%)	19 (38%)	0,074
Когнитивные нарушения, n (%)	26 (52%)	29 (58%)	0,248
Вестибулярные нарушения, n (%)	26 (52%)	34 (68%)	0,013
Шум в ушах, n (%)	31 (62%)	40 (80%)	0,008
Астенические проявления, n (%)	18 (36%)	20 (40%)	0,450
Цефалгия, n (%)	14 (28%)	18 (36%)	0,134

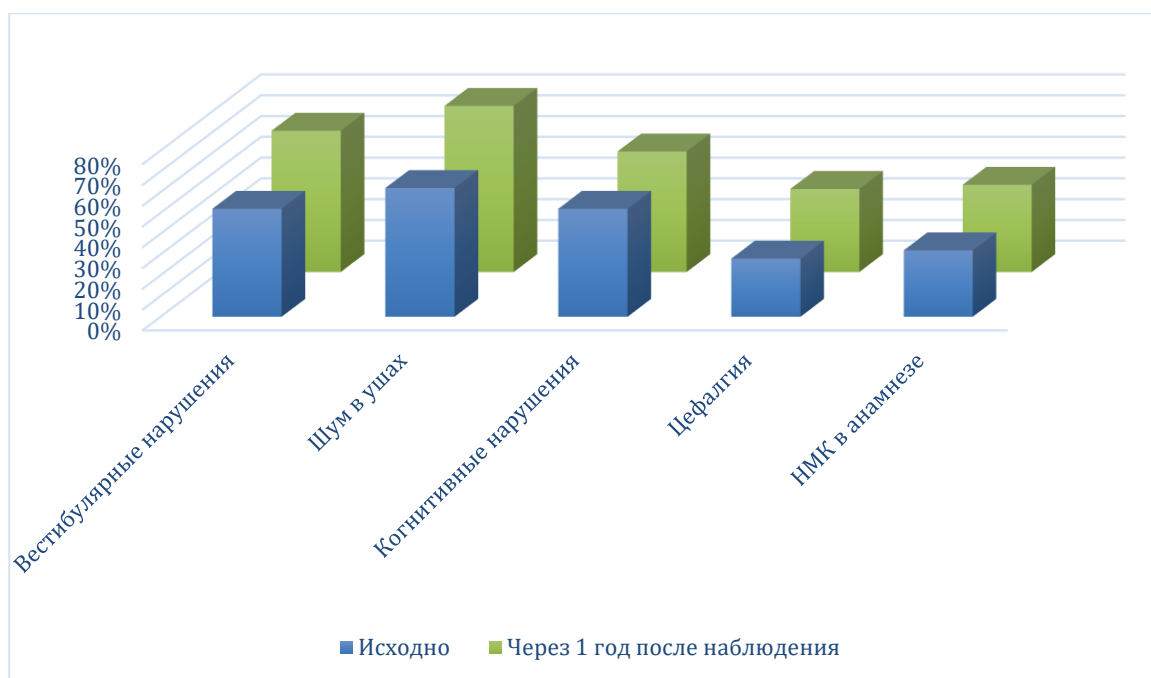


Рисунок 1. Неврологические проявления в I группе

Для оценки функциональных возможностей пациентов проведена оценка по mRs и определен RMI. Отмечается статистически значимое уменьшение индекса по RMI – в среднем на 1,3 единицы ($p < 0,001$). По mRs результаты в динамике увеличились статистически незначимо - на 0,3 (таблица 4).

Таблица 4

Оценка пациентов I группы по клиническим шкалам

Показатель, баллы	Исходно	Через 1 год после наблюдения	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

Проведена проспективная оценка показателей ГШТД. К моменту контрольного наблюдения через 1 год наблюдается статистически значимое снижение балла депрессии и тревоги, в среднем на 0,7 ($p=0,005$), причем отмечено снижение тревоги – на 1 балл ($p<0,001$).

С помощью амбулаторной шкалы объективизированы в баллах основные неврологические проявления и отмечена значимое ухудшение неврологической симптоматики за период наблюдения.

Для объективизации когнитивных нарушений пациенты осмотрены по MoCA. Статистически значимых различий получено не было.

Таблица 5

Ультразвуковые характеристики каротидной системы I группы

Показатель	Степень стеноза, %		p
	Исходно	Через 1 год проспективного годового наблюдения	
Симптомный каротидный стеноз	16 (32%)	21 (42%)	0,025
Асимптомный каротидный стеноз	34 (68%)	29 (58%)	
Максимальный стеноз ВСА	55 [50; 60]	55 [50; 65]	0,002
Контрлатеральный стеноз ВСА	25 [25; 32,5]	30 [25; 32,5]	0,109
Типы бляшек			
Однородная гипоэхогенная бляшка	2 (4%)	2 (4%)	0,847
Гетерогенная, преимущественно гипоэхогенная	16 (32%)	12 (24%)	
Гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная	31 (62%)	35 (70%)	
Кальцинированная бляшка	1 (2%)	1 (2%)	
Переход на устье	28 (56%)	28 (56%)	1

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий головы в I группе при годовом проспективном наблюдении выявило статистически значимое увеличение максимальной степени стеноза ВСА, в том числе в контрлатеральной ВСА, на основании чего была выделена подгруппа пациентов с прогрессированием степени максимального стеноза более 10% , в т.ч. контрлатерального – у 12 (24 %) пациентов (таблица 5).

Стеноз контрлатеральной артерии по отношению к исходно максимальному стенозу ВСА в 40 % случаях, а переход от бифуркации ОСА к устью ВСА был отмечен в 56 % и не изменился при годовом проспективном наблюдении.

В выявленной подгруппе пациентов с прогрессированием и без прогрессирования степени стеноза ВСА проведено сравнение основных сосудистых факторов риска (таблица 6).

В группе с прогрессированием АС выявлено статистически значимое различие по наличию сопутствующей патологии: атеросклеротическое поражение коронарного бассейна (ИБС) ($p = 0,007$), ожирение ($p = 0,018$) и курение ($p = 0,008$).

Таблица 6

Факторы риска у пациентов I группы
в зависимости от прогрессирования степени стеноза ВСА

Показатель	Есть прогрессирование	Нет прогрессирования	p
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (100%)	36 (95%)	1,0
НМК в анамнезе, n (%)	6 (50%)	15 (39%)	0,738
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (75%)	11 (29%)	0,007
Фибрилляция предсердий, n (%)	0 (0%)	1 (3%)	1,0
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	1 (8%)	12 (32%)	0,147
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (42%)	12 (32%)	0,728
Ожирение, n (%)	10 (83%)	15 (39%)	0,018
Курение, n (%)	11 (92%)	18 (47%)	0,008

3.1.3 Характеристика пациентов II группы

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 ИИ (от 6 месяцев до 2 лет) атеротромботического подтипа в анамнезе (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).

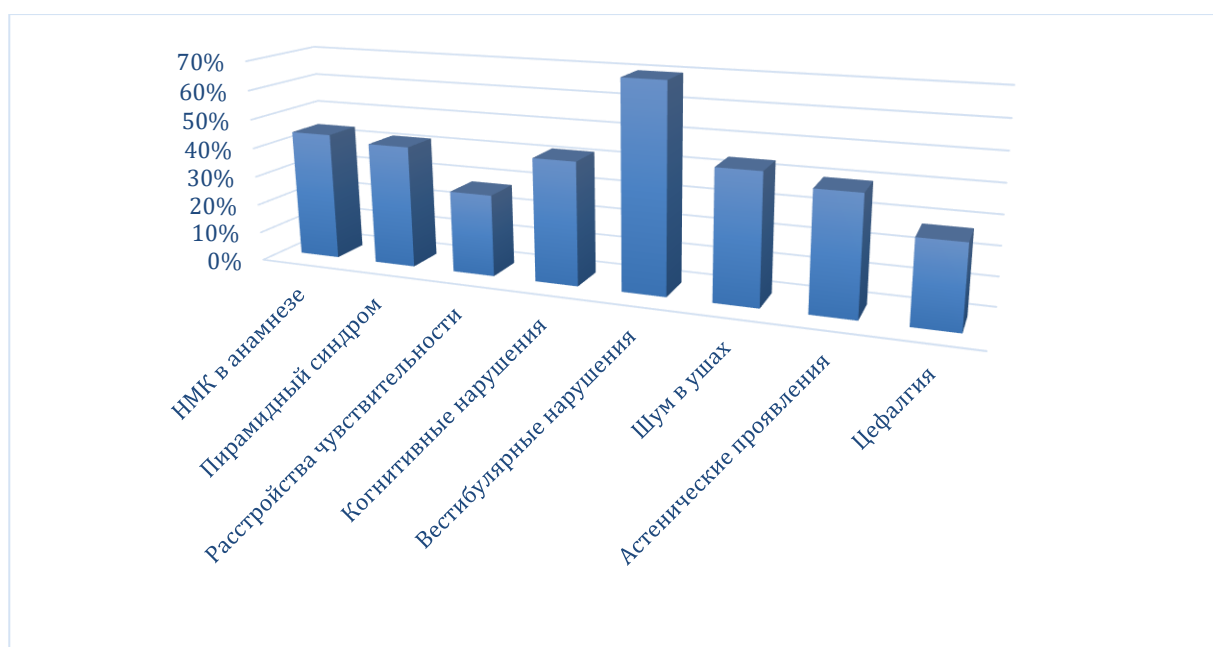


Рисунок 2. Неврологические проявления во II группе до операции

При анализе неврологических проявлений цереброваскулярной патологии 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 реже ($p = 0,016$). Отмечено статистически незначимое уменьшение астенических проявлений и головной боли, частота пирамидного синдрома и синдрома чувствительных нарушений в динамике не изменилась (рисунок 3 и таблица 7).

Неврологическая картина во II группе до и через год после КАС

Показатель	Исходно	Через 1 год после КАС	p
НМК в анамнезе, n (%)	22 (44)	22 (44)	1
Пирамидный синдром, n (%)	22 (44)	22 (44)	1
Расстройства чувствительности, n (%)	14 (28)	14 (28)	1
Когнитивные нарушения, n (%)	21 (42)	25 (50)	0,134
Вестибулярные нарушения, n (%)	35 (70)	26 (52)	0,008
Шум в ушах, n (%)	22 (44)	13 (26)	0,016
Астенические проявления, n (%)	20 (40)	17 (34)	0,579
Цефалгия, n (%)	14 (28)	9 (18)	0,131

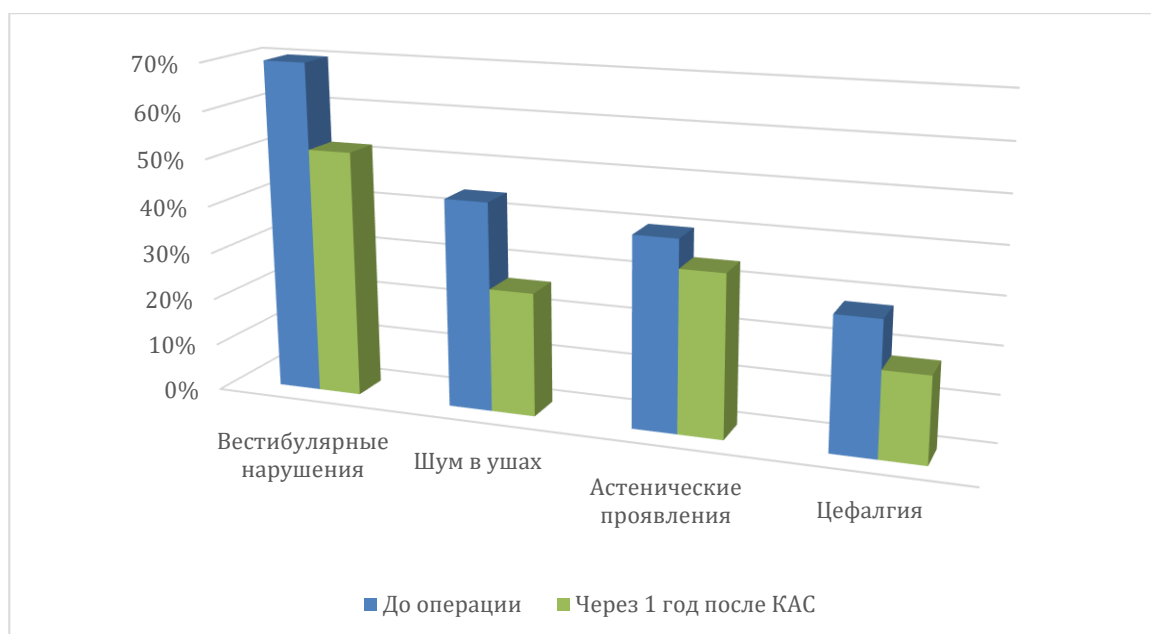


Рисунок 3. Неврологические симптомы II группы до и через год после КАС

Проведена проспективная оценка показателей тревоги и депрессии при помощи шкалы. Через 1 год после проведенной КАС наблюдается статистически

значимое снижение балла депрессии в среднем на 0,5 единиц ($p = 0,023$), причем отмечено более выраженное снижение тревоги – на 1,4 единицы ($p < 0,001$). Для объективизации когнитивных нарушений пациенты осмотрены по шкале MoCA - статистических различий за период динамического наблюдения получено не было. Отмечается значимое увеличение RMI – в среднем на 0,3 единицы ($p < 0,001$). По mRs результаты в динамике значимо не менялись ввиду отсутствия новых эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения (таблица 8). При сравнении по адаптированной шкале количественной оценки отмечена общая тенденция к уменьшению выраженности субъективных проявлений ЦВП.

Таблица 8

Сравнение клинических показателей пациентов II группы, оцениваемых 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

Ультразвуковое исследование сосудистой системы во II группе до и через 1 год после КАС выявило различные характеристики каротидного АС (таблица 9). Стеноз контрлатеральной артерии по отношению к оперированной ВСА выявлен в 74 % случаев, при этом отмечено 30-49% сужение просвета контрлатеральной ВСА у 16 (32%) пациентов, 50-70% - у 21 (42 %) пациентов, стеноз более 70% в контрлатеральной артерии не встречался.

При контрольном ультразвуковом исследовании каротидной системы через год после операции не выявлено развития рестеноза в стентированных артериях ни у одного из пациентов. Однако в 34 (74%) случаях отмечено без значимого изменения типа атеросклеротической бляшки (АСБ) переформатирование её структуры в сторону преобладания гиперэхогенного компонента. Также не было обнаружено дополнительных случаев перехода АСБ из области бифуркации общей сонной артерии на устьевые участки ВСА. Исследование каротидных артерий на контрлатеральной операции стороне не выявило признаков прогрессирования каротидного стеноза.

Таблица 9

Ультразвуковые характеристики каротидной системы пациентов II группы до и через 1 год после КАС

Показатель	Степень стеноза, %		p
	До КАС	Через 1 год после КАС	
Симптомный стеноз (n=22)	75,23 [66,25; 85]	0	
Асимптомный стеноз (n=28)	77,5 [70; 81,25]	0	
Контрлатеральный стеноз (КлС) ВСА (n=37)	52,6 [49,1; 56]	53,5 [50; 57,1]	>0,05
Типы бляшек			
однородная гипоэхогенная бляшка	3 (6%)	0 (0%)	0,368
гетерогенные, преимущественно гипоэхогенная	16 (32%)	16 (32%)	
гетерогенные, преимущественно гиперэхогенная	26 (52%)	29 (58%)	
кальцинированная бляшка	5 (10%)	5 (10%)	

3.1.4. Характеристика пациентов III группы

Группу III составили 30 пациентов, оцениваемых ретроспективно после проведенной КАС. Средний период 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 30 человек (100 %) данной группы имели «асимптомный» стеноз выраженностью 70% и более, по поводу чего было проведено ангиореconstructивное вмешательство.

За время проспективного наблюдения 6 пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения: 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 (таблица 10).

Таблица 10

Неврологическая симптоматика в III группе при длительном проспективном наблюдении после КАС

Показатель	Исходно	Длительное наблюдение после КАС	p
НМК в анамнезе, n (%)	0 (0%)	6 (20%)	0,014
Пирамидный синдром, n (%)	0 (0%)	6 (20%)	0,014
Расстройства чувствительности, n (%)	0 (0%)	6 (20%)	0,014
Когнитивные нарушения, n (%)	8 (26%)	16 (53%)	<0,001
Вестибулярные нарушения, n (%)	21 (70%)	21 (70%)	1
Шум в ушах, n (%)	20 (67%)	20 (67%)	1
Астенические проявления, n (%)	13 (43%)	13 (43%)	1
Цефалгия, n (%)	11 (37%)	10 (33%)	0,763

Не отмечено значимого структурного изменения атеросклеротической бляшки по данным контрольного УЗИ (таблица 11).

Таблица 11

Ультразвуковые характеристики каротидной системы в III группе

Показатель	Исходно	Длительное наблюдение после КАС	p
Симптомный каротидный стеноз	0 (0%)	6 (20%)	0,014
Асимптомный каротидный стеноз	30 (100%)	24 (80%)	
Контралатеральный стеноз ВСА	51,5±15,5 55 (40 – 60)	55,6±15,6 60 (40 – 67,5)	0,003
Однородная гипоэхогенная бляшка	0	0	0,161
Гетерогенная, преимущественно гипоэхогенная	4 (13%)	1 (3%)	
Гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная	26 (87%)	29 (97%)	
Кальцинированная бляшка	0	0	
Переход на устье	12 (40%)	12 (40%)	1

3.2 Приверженность лечению у обследованных пациентов и её влияние на коррекцию факторов риска

Всем пациентам было рекомендовано изменение образа жизни для коррекции модифицируемых факторов риска. Чрезвычайно важным для определения тактики ведения пациента, в том числе с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, является уточнение приверженности к лечению. Проведенное с помощью опросника КОП-25 тестирование установило низкие показатели приверженности к лечению в целом. При этом, отмечена низ-

кая приверженность в том числе и к медицинскому сопровождению, и к лекарственной терапии, и к модификации образа жизни – как при первом визите, так и сохранившееся в период повторного визита через 1 год (таблица 12).

Показатель приверженности к лекарственной терапии 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 $65,4 \pm 6,5\%$.

В I группе при проспективном годовом наблюдении попытки к изменению образа жизни не привели к желаемому результату. Отчасти это отразилось в увеличении ИМТ в среднем с 30 кг/м^2 до $30,5 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,079$). Вместе с тем, по сравнению с первым визитом отмечено увеличение приверженности к лечению после проведенных профилактических бесед.

Таблица 12

Приверженность лечению у пациентов I группы, получавших консервативную терапию, при проспективном годовом наблюдении

Показатель	Исходно	Через 1 год после наблюдения	p
Приверженность лекарственной терапии %	65 [53; 72]	65 [58; 72]	<0,001
Приверженность медицинскому сопровождению %	69 [63; 72]	67 [63; 72]	0,128
Приверженность модификации образа жизни %	67 [63; 74]	68,5 [65; 75]	<0,001
Интегральная приверженность к лечению %	65,5 [59,7; 69,5]	66,9 [61,5; 70,7]	<0,001

При рассмотрении приверженности лечению у II группы пациентов (перенесших КАС), большая их часть, согласно рекомендациям, уменьшила нагрузку факторов риска ССЗ. Так, при сравнении внутри группы средний ИМТ у пациентов, перенесших хирургическое лечение, уменьшился за период наблюдения с

28,59±3,98 кг/м² [27,46; 29,73] на 1,82 единицы по сравнению с исходными значениями (p < 0,001). 16 (23%) пациентов отметили изменения образа жизни, в том числе двое полностью отказались от курения. Также при контрольном визите через 1 год пациенты в 2,25 раза чаще отмечали увеличение потребления фруктов и овощей (p = 0,023) и в 2,89 раза чаще – увеличение физической активности (p = 0,008).

Таблица 13

Показатели приверженности лечению у пациентов
в зависимости от прогрессирования стеноза ВСА

Показатель	Есть прогресси- рование	Нет прогресси- рования	p
Приверженность лекарственной терапии %	56 [49,5; 58]	67,5 [64; 75]	<0,001
Приверженность медицинскому сопровождению %	70 [63; 74]	65,5 [63; 72]	0,479
Приверженность модификации образа жизни %	68 [64; 69]	69 [65; 75]	0,141
Интегральная приверженность к лечению %	60,8 [59,3; 62,4]	68 [65; 71,2]	<0,001

При сравнении между двумя группами пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению, изначально имели более высокие показатели приверженности лечению, по сравнению с пациентами, которые получали консервативную терапию. Показатель приверженности к лекарственной терапии составлял 76,3±8,1%, к медицинскому сопровождению – 87,2±9,2% и к модификации образа жизни – 81,8±8,9%. Итоговый интегральный показатель приверженности лечению, таким образом, составил 79,99±5,33% и при наблюдении значимо не изменялся.

При сравнении приверженности терапии в зависимости от прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий была отмечена статистически значимая разница между подгруппами (таблица 13). 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.

3.3. Лабораторное исследование биомаркерного профиля

3.3.1. Показатели гемостаза

Важнейшим, а в ряде случаев ведущим патогенетическим фактором прогрессирования АС является дисбаланс показателей гемостаза, провоцирующих и повышающих проатерогенную направленность.

При сравнении показателей гемостаза в I группе исходно и через год наблюдения статистически значимо снизились только АТ-АДФ и фибриноген, повысилось соотношение t-РА/ PAI-1 (таблица 14).

Таблица 14

Показатели гемостаза в I группе

Показатель	Исходно	Через 1 год после проспективного наблюдения	p
АТ-адр, %	42,5 [25; 58]	42 [27; 57]	0,329
АТ -АДФ, %	51,5 [39; 64]	50 [39; 60]	0,004
Фибриноген, г/л	4,36 [3,71; 4,71]	3,94 [3,65; 4,82]	0,007
t-РА, нг/мл	2,34 [1,55; 4]	2,36 [1,73; 4,91]	0,348
PAI-1, Ед/мл	17,04 [7,7; 29,7]	17,27 [8,13; 31,16]	0,052
Соотношение t-РА/PAI-1	17,19 [11,08; 28,97]	19,4 [10,22; 35,07]	0,004
ADAMTS-13, Ед/мл	1,386 [1,173; 1,673]	1,306 [1,192; 1,824]	0,404

Однако, при сравнении этих же показателей в подгруппах: I a - пациентов с прогрессирующим АС и I b - без прогрессирования были выявлены более значимые отличия: так средний уровень агрегации тромбоцитов в группе I a был выше с индуктором АДФ - в 1,4 раза (64% и 47% соответственно, $p = 0,027$), с индуктором адреналин - в 1,6 раза (58 % и 36 %, $p = 0,002$), уровень фибриногена был также статистически значимо выше (5,63 г/л и 4,13 г/л, $p < 0,001$). Разница между подгруппами наблюдалась и в состоянии фибринолитического звена в сторону его более выраженной депрессии за счет синтеза PAI – 1 (увеличение соотношения t-PA/PAI-1) (таблица 15).

После годового наблюдения обнаружена прямая корреляция показателей агрегации тромбоцитов с курением ($r = 0,30$, $p < 0,05$) и более сильная корреляция с длительностью курения (ИК) ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Таблица 15

Показатели гемостаза в подгруппах с наличием I a и отсутствием I b прогрессирования атеросклероза

Показатель	Есть прогрессирование (I a)	Нет прогрессирования (I b)	p
АТ-адр, %	58 [51,5; 64]	36 [25; 50]	0,002
АТ -АДФ, %	64 [50; 72]	47 [39; 60]	0,027
Фибриноген, г/л	5,63 [4,67; 5,77]	4,13 [3,57; 4,61]	<0,001
t-PA, нг/мл	2,11 [1,55; 5,16]	2,34 [1,55; 4]	0,892
PAI-1, Ед/мл	20,14 [6,8; 26,3]	16,1 [13,65; 41,57]	0,266
Соотношение t-PA/PAI-1	15,23 [9,37; 19,85]	20,61 [11,08; 29,13]	0,184
ADAMTS-13, Ед/мл	1,354 [1,188; 1,485]	1,389 [1,173; 1,762]	0,492

Для определения предиктивной роли данных биомаркеров в оценке риска прогрессирования АС был проведен ROC-анализ (таблица 16, рисунки 4,5):

Таблица 16

Результаты ROC-анализа показателей гемостаза

Биомаркеры	Пороговое значение	Чувствительность / Специфичность	AUC±SE	p
АТ-адр, %	≥50	83,3% / 73,7%	0,799±0,062	<0,001
АТ -АДФ, %	≥55	66,7% / 65,8%	0,715±0,08	0,008
Фибриноген, г/л	≥5,5	66,7% / 63,2%	0,68±0,082	0,028

Сокращения: AUC – area under curve (площадь под кривой), SE – standard error (стандартная ошибка);

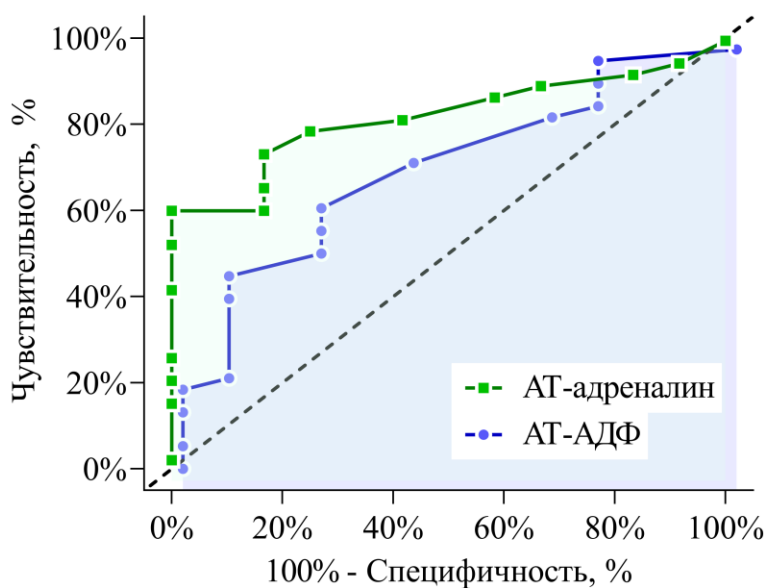


Рисунок 4. ROC-кривые для АТ-АДФ и АТ-адр. как предикторов риска прогрессирования атеросклероза

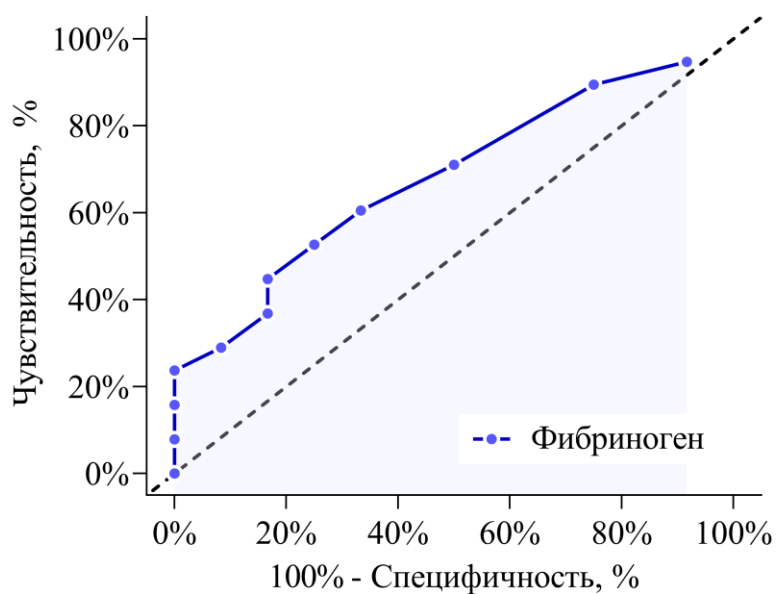


Рисунок 5. ROC-кривая для фибриногена как предиктора риска прогрессирования атеросклероза

Детальный и многосторонний сравнительный анализ изученных биомаркеров крови во II группе до и после операции выявил статистически значимое изменение ряда показателей, которые представлены в таблице 17.

Таблица 17

Показатели гемостаза во II группе

Показатель	Исходно	Через 1 год после ТБА по стентированием	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
Соотношение t-РА/РАI-1	8,89 [4,65; 18,97]	11,97 [6,61; 17,85]	0,144
ADAMTS-13, ед/мл	1,3 [1,2; 1,4]	1,35 [1,14; 1,48]	0,39

Ангиореконструктивное вмешательство через год после его проведения было сопряжено с улучшением в целом по группе показателей гемостаза. Так, было отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,001$) агрегационных параметров тромбоцитов (АТ-адр – на 5,9% ($p < 0,001$), АТ-АДФ – на 10,3% ($p < 0,001$)), фибриногена в среднем на 0,5 г/л ($p < 0,001$), что свидетельствует об уменьшении тромбогенного потенциала крови (рисунок 6). Это сочеталось с некоторой тенденцией к нормализации фибринолитического звена системы гемостаза (повышение t-РА и снижение PAI-1).

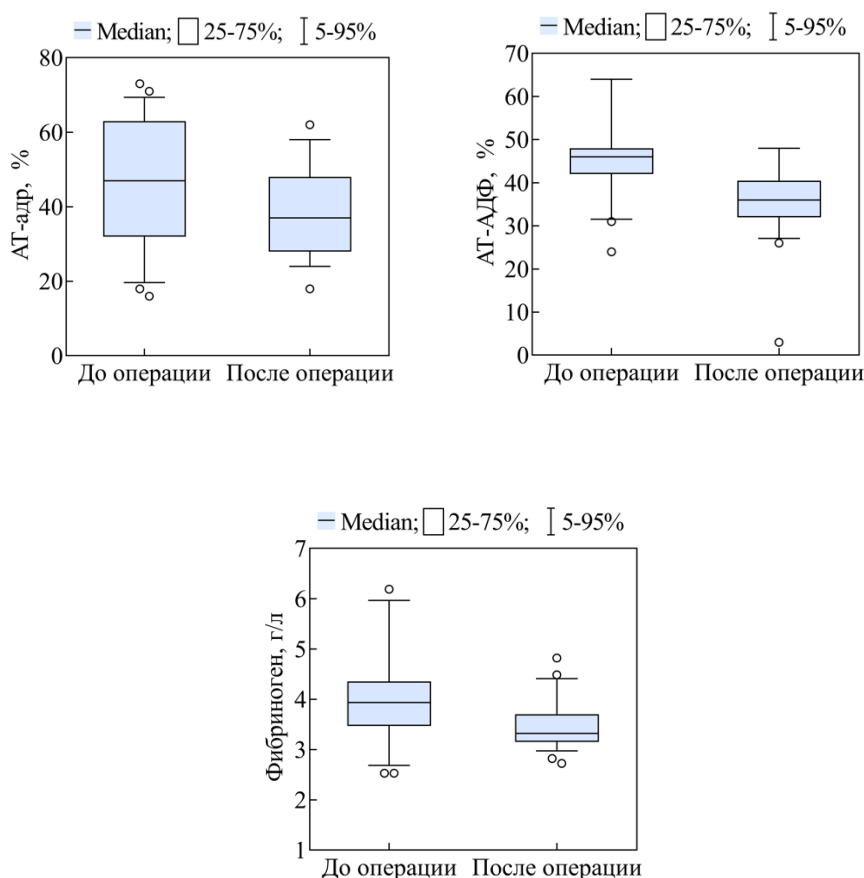


Рисунок 6. Уровни агрегации тромбоцитов и фибриногена во II группе через год после КАС

При сравнении пациентов после ангиореконструктивных операций в зависимости от срока после проведенной КАС (II и III группы) при более длительном проспективном наблюдении отмечаются изменения в сторону нормализации агрегационной и фибринолитической активности (таблица 18).

Показатели гемостаза после КАС через 1 год и при длительном наблюдении

Показатель	1-летнее наблюдение	Длительное наблюдение	P-value
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-РА, 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
Соотношение t-РА/РАI-1	11,97 [6,61; 17,85]	10,95 [5,58; 21,03]	0,823
ADAMTS-13, Ед/мл	1,35 [1,14; 1,48]	1,618 [1,383; 1,843]	<0,001

Пациенты, перенесшие ангиореконструктивное вмешательство более 5 лет назад, имели статистически значимо меньшую агрегацию тромбоцитов по сравнению с пациентами, перенесшими КАС 1 год назад: 26 % [22;32] против 39,2 % [36;42,3] ($p < 0,001$) под влиянием индуктора адреналина и 26 % [21;32] против 36,1 % [33,9;38,3] ($p < 0,001$) под влиянием АДФ соответственно. При оценке фибринолитического звена заметна явная положительная тенденция: уровень РАI-1 выше при длительном наблюдении на 10%.

Обнаружено статистически значимое различие ADAMTS-13 1,35 Ед/мл [1,14;1,48] против 1,618 Ед/мл [1,383;1,843] ($p < 0,001$).

3.3.2. Параметры липидного обмена

Другим важным пулом исследованных биомаркеров являлись показатели липидного обмена: как «классические» (холестерин, ЛПНП, т.д.), так и относительно новые (таблица 19, рисунок 7).

Показатели липидного обмена обследованных I группы

Показатель	Исходно	Через 1 год наблюдения	p
ХС, ммоль/л	5,3 [4,5; 7]	5,2 [4,3; 6,3]	0,016
ТГ, ммоль/л	1,62 [1,13; 1,97]	1,53 [1,18; 1,93]	0,585
ЛПВП, ммоль/л	1,74 [1,21; 2,29]	1,54 [1,24; 2,06]	0,007
ЛПНП, ммоль/л	1,89 [1,43; 2,32]	1,91 [1,42; 2,24]	0,081
Адипонектин, мг/мл	12,41 [6,15; 16,3]	16,55 [7,3; 19,3]	<0,001
FGF-21, пг/мл	7,46 [6,55; 9,3]	8,3 [6,34; 9,8]	0,249
Липидзависимая фосфо- липаза А2, нг/мл	126,2 [85,3; 256,8]	113,4 [76,2; 239]	0,175
sЛПНП, мг/дл	39,5 [27,6; 51,3]	38,9 [28,5; 50,8]	0,097
Липопротеин (а), мг/дл	20,95 [14,8; 29,2]	18,85 [13,4; 25,8]	0,349

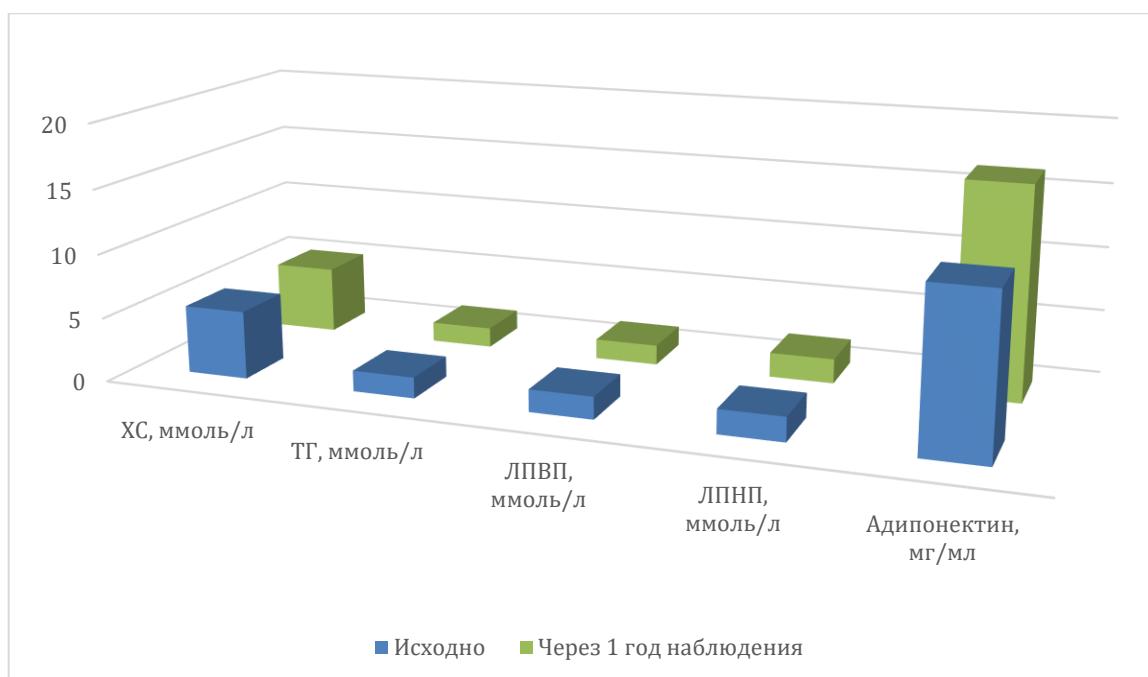


Рисунок 7. Показатели липидного обмена в I группе

За время проспективного годового наблюдения у пациентов I группы, получавших консервативную терапию на фоне назначенной антиагрегантной и липидснижающей терапии, намечена положительная динамика в виде атеропротективного сдвига: статистически значимого уменьшения общего холестерина, незначительного снижения триглицеридов и ЛПНП. Отмечено снижение проатерогенных субъединиц: липидзависимой фосфолипазы A2 (126,2 vs 113,4, $p = 0,175$) и липопротеин (а) (20,95 vs 18,85, $p = 0,349$). Важно отметить статистически значимое повышение адипонектина (12,41 vs 16,5, $p < 0,001$).

Таблица 20

Показатели липидного обмена в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования атеросклероза

Показатель	Есть прогрессирование I a	Нет прогрессирования I b	p
ХС, ммоль/л	7,05 [6,05; 7,55]	4,95 [4,1; 5,8]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,98 [1,87; 2,54]	1,38 [0,94; 1,68]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,82 [1,49; 2,05]	1,56 [1,21; 2,31]	0,742
ЛПНП, ммоль/л	2,53 [2,23; 3,11]	1,63 [1,24; 2,12]	<0,001
Адипонектин, мг/мл	6,13 [3,82; 7,35]	14,24 [11,16; 16,7]	<0,001
FGF-21, пг/мл	7,46 [7,36; 8,5]	7,55 [6,4; 9,6]	0,919
Секреторная липидзависимая фосфолипаза A2, нг/мл	352,7 [157,6; 541,5]	110,2 [83,6; 215]	0,008
sЛПНП, мг/дл	35,3 [28,2; 47,9]	40,8 [26,7; 51,3]	0,633
липопротеин (а), мг/дл	40,6 [32,6; 44,9]	17,7 [14,2; 24,8]	<0,001

В выделенной подгруппе I а с прогрессированием АС были выявлены более значимые изменения липидограммы по сравнению с пациентами без прогрессирования I б (таблица 20).

При сравнении показателей липидного обмена у обследованных пациентов в качестве предикторов возможного прогрессирования можно отметить явный проатерогенный биомаркерный сдвиг: значимая разница между показателями липидзависимой фосфолипазы А2 (352,7 vs 110,2, $p = 0,008$), липопротеина (а) (40,6 vs 17,7, $p < 0,001$), адипонектина (6,13 vs 14,24, $p < 0,001$).

Отмечено повышенное значение базовых переменных липидограммы в подгруппе с прогрессированием АС в сравнении с группой, в которой оно отсутствует (рисунок 8).

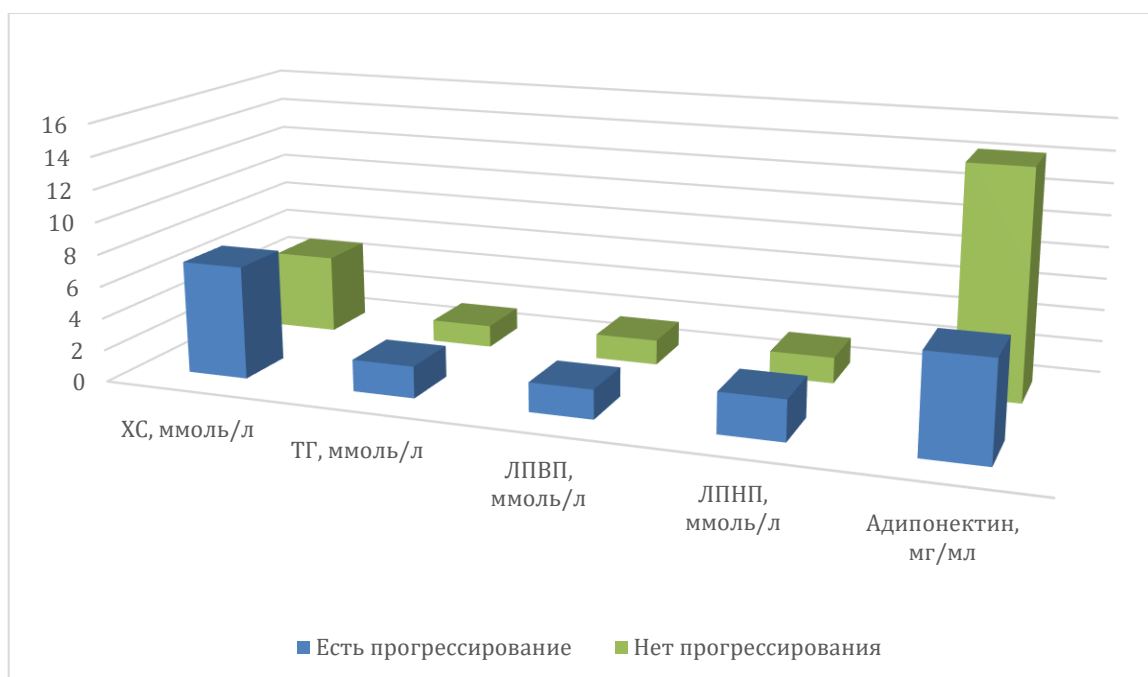


Рисунок 8. Отличие основных фракций холестерина внутри группы проспективного наблюдения у пациентов в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования АС

Был проведен ROC-анализ и построены ROC-кривые для выявления предикторной ценности показателей липидного обмена (таблица 21 и рисунки 9, 10):

Предикторная ценность показателей липидного обмена

Биомаркеры	Пороговое значение	Чувствительность / Специфичность	AUC±SE	p
ХС, ммоль/л	≥6	75% / 63,2%	0,741±0,073	0,001
ТГ, ммоль/л	≥1,8	75% / 55,3%	0,673±0,079	0,028
ЛПНП, ммоль/л	≥2,2	83,3% / 65,8%	0,759±0,079	0,001
Секреторная липидзависимая фосфолипаза А2, нг/мл	≥215	75% / 76,3%	0,755±0,085	0,003
липопротеин (а), мг/дл	≥32,5	83,3% / 65,8%	0,797±0,069	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	≤8	83,3% / 68,4%	0,75±0,077	0,001

Сокращения: AUC – area under curve (площадь под кривой), SE – standard error (стандартная ошибка);

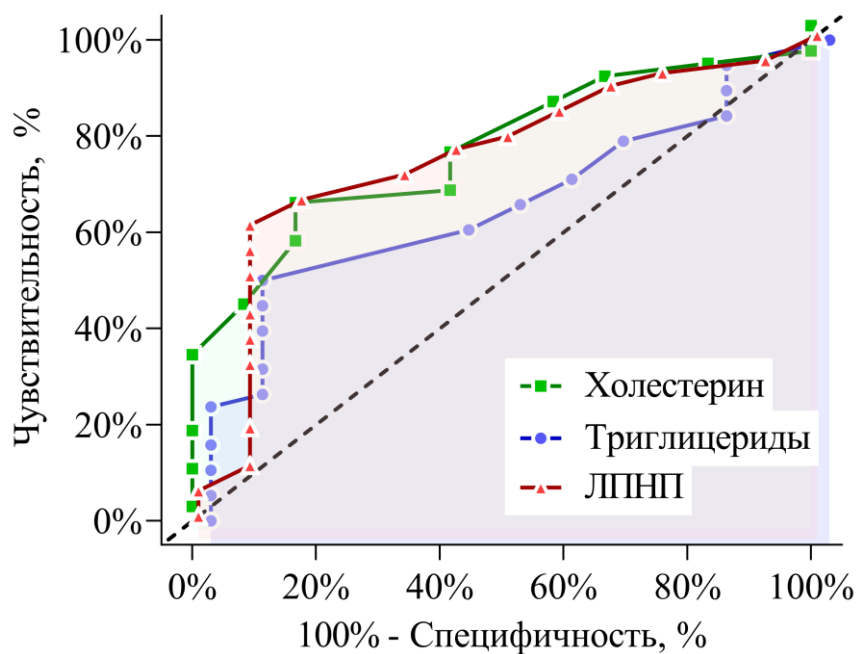


Рисунок 9. ROC-кривая для холестерина, триглицеридов и ЛПНП, как предикторов риска прогрессирования атеросклероза

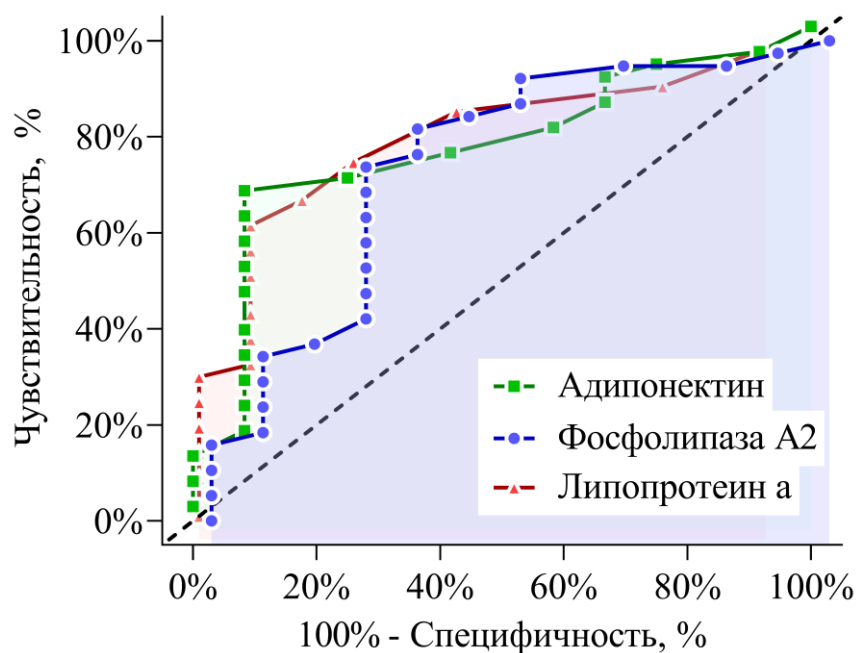


Рисунок 10. ROC-кривая для адипонектина, липопротеина (а) и липидзависимой фосфолипазы А2 как предикторов риска прогрессирования атеросклероза

Таблица 22

Показатели липидного обмена у пациентов II группы

Показатель	Исходно	Через 1 год после операции	p
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
FGF-21, пг/мл	7,42 [6,88; 7,95]	7,99 [7,25; 8,72]	0,203
Липидзависимая фосфолипаза А2, нг/мл	99,9 [64,8; 77]	97,8 [67,6; 197]	0,367
сЛПНП, мг/дл	38,4 [33,9; 42,9]	37,1 [32,7; 41,5]	0,285
липопротеин (а), мг/дл	21,43 [19,04; 23,82]	19,85 [17,49; 22,21]	0,06

Во II группе у пациентов, которые перенесли КАС, обращает на себя внимание значимое снижение уровня показателей липидного профиля: общего холестерина в среднем на 1,2 ммоль/л ($p < 0,001$), триглицеридов в среднем на 0,6 ммоль/л ($p < 0,001$), ЛПВП в среднем на 0,48 ммоль/л ($p < 0,001$) через год проспективного наблюдения (таблица 22).

Отдельного внимания заслуживает увеличение на 0,2 мг/мл ($p = 0,347$) другого важного медиатора жировой ткани – адипонектина, предположительно выполняющего атеропротективную роль.

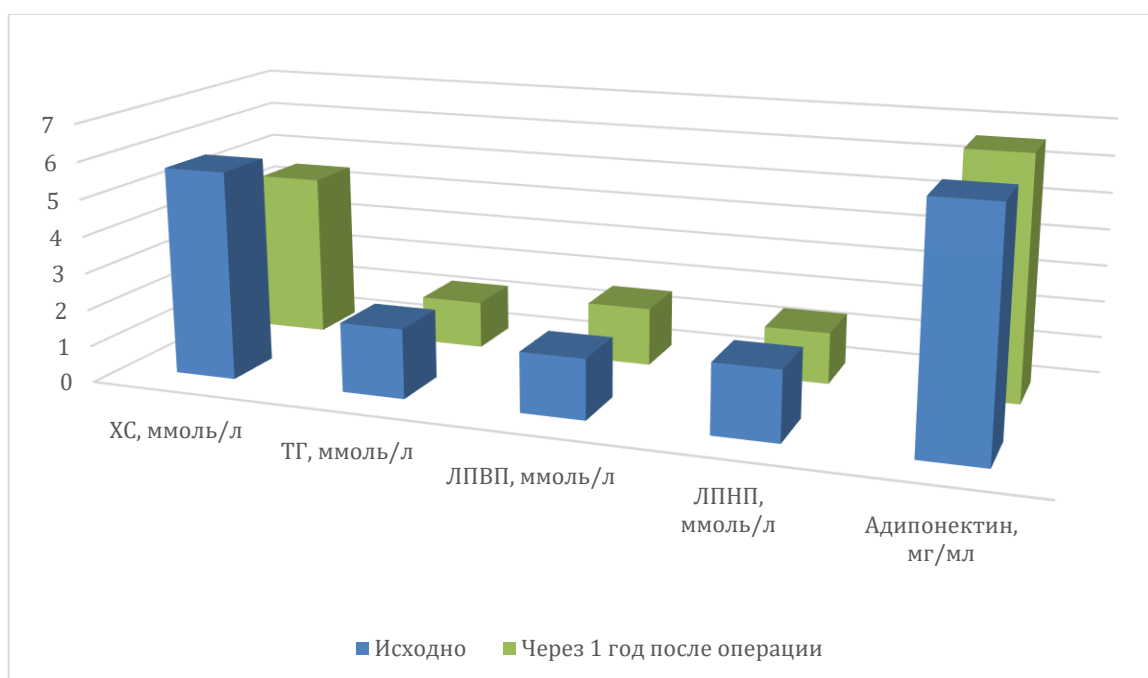


Рисунок 11. Отличие основных фракций холестерина внутри II группы до и через 1 год после КАС

Помимо этого, маргинально значимым оказалось снижение в динамике такого маркера липидного обмена как липопротеин (а) (21,4 vs 19,9, $p = 0,06$).

При сравнении групп подвергшихся КАС пациентов при длительном наблюдении проявляется отчетливая разница проатерогенных фракций липидов: общий холестерин (4,48 vs 3,65, $p < 0,001$), триглицериды (1,29 vs 0,94, $p = 0,006$), ЛПНП (1,41 vs 1,16, $p = 0,055$) (рисунок 12).

Сравнение показателей липидного обмена II и III групп

Показатель	1-летнее наблюдение	Длительное наблюдение	p
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
Показатель	1-летнее наблюдение	Длительное наблюдение	p
FGF-21, пг/мл	7,99 [7,25; 8,72]	8,45 [6,8; 8,93]	0,680
Секреторная липид-зависимая фосфолипаза А2, 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
липопротеин (а), мг/дл	19,85 [17,49; 22,21]	21,25 [15,3; 33]	0,311

В таблице 23 наглядно продемонстрировано разнонаправленное движение общего профиля проатерогенных молекул липидного обмена: уменьшение липидзависимой фосфолипазы А2 97,8 нг/мл [67,6; 197] при однолетнем наблюдении против 83,2 нг/мл [62,8; 165] ($p = 0,648$) при длительном наблюдении после операции; увеличение липопротеина (а) 19,85 мг/дл [17,49; 22,21] против 21,25 мг/дл [15,3; 33] ($p = 0,311$). Нельзя не отметить значительную разницу адипонектина 6,6 мг/мл [5,3; 9,4] против 10,6 мг/мл [6,8; 19,4] ($p = 0,007$).

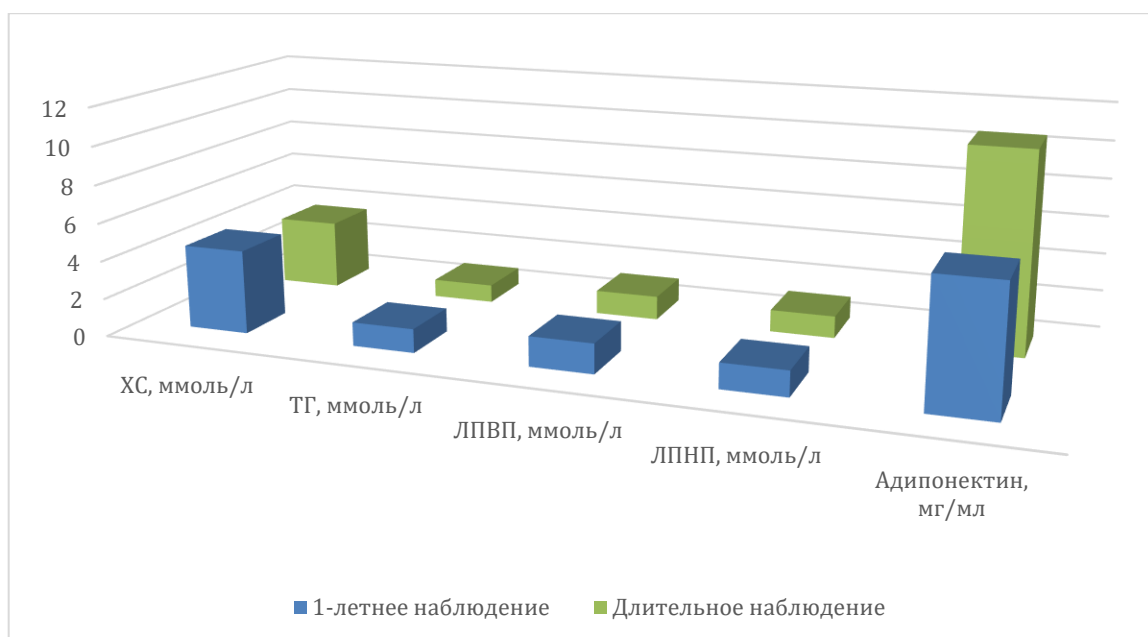


Рисунок 12. Отличие основных фракций холестерина между группами проспективного наблюдения через 1 год и длительного наблюдения после КАС

3.3.3. Биомаркеры активности сосудистой стенки при каротидном атеросклерозе

Таблица 24

Показатели дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза в I группе

Показатель	Исходно	Через 1 год после наблюдения	p
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	104,92 [87,2; 123,14]	103,19 [87,14; 122,57]	0,792
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	82,92 [59,92; 96,72]	79,61 [63,84; 94,94]	0,252
NO, мкмоль/л	24,02 [18,5; 29]	26,27 [18,14; 32,84]	0,215
Молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), нг/мл	470,5 [361,3; 553,1]	475,2 [367,3; 559]	<0,001
Фактор роста эндотелия (VEGF-A), пг/мл	257 [101,2; 556]	277,5 [98; 578]	<0,001
p Тромбомодулин, пг/мл	6,7 [4,9; 13,22]	6,41 [5,39; 13]	0,783

Показатели, отражающие активность сосудистой стенки, являются одними из главных в реализации процессов атерогенеза: это маркеры эндотелиальной дисфункции (в первую очередь, система оксида азота), повреждения эндотелия (VEGF-A), его активации (sICAM-1) (представлены в таблице 24).

В этой группе в течении года отмечается статистически значимое увеличение показателей молекул межклеточной адгезии-1: 470,5 нг/мл [361,3; 553,1] против 475,2 нг/мл [367,3; 559] ($p < 0,001$) и фактора роста эндотелия 257 нг/мл [101,2; 556] против 277,5 нг/мл [98; 578] ($p < 0,001$) соответственно (рисунок 13). Система оксида азота и pTM за время наблюдения значимо не изменились.

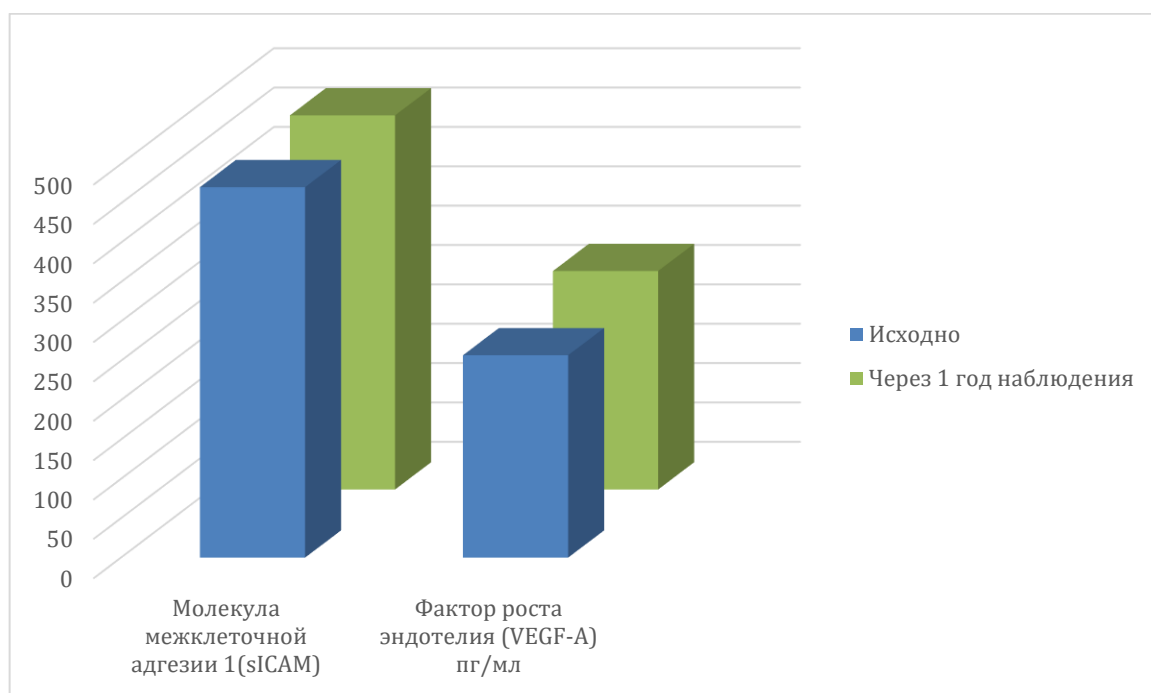


Рисунок 13. Результаты показателей молекул межклеточной адгезии 1 и фактора роста эндотелия исходно и через 1 год после проспективного наблюдения в I группе

В подгруппе Ia с прогрессированием AC отмечались изначально повышенные показатели активности системы азота: NO_3^- 116,73 мкмоль/л [96,52; 126,2] при наличии прогрессирования против 101,95 мкмоль/л [86,44; 118,9] ($p = 0,293$) в группе Ib без прогрессирования, NO_2^- 88,42 мкмоль/л [70,49; 96,96] против 79,5 мкмоль/л [59,59; 96,72] ($p = 0,884$) и NO 26,54 мкмоль/л [22,86; 35,52] против 23,25 мкмоль/л [17,49; 28,95] ($p = 0,052$) соответственно (рисунок 14 и таблица

25). Стоит отметить, что явно наблюдаются различия активности такого биомаркера повреждения эндотелия, как фактор роста эндотелия: 408 мкмоль/л [129,5; 658,8] против 216,3 мкмоль/л [92,2; 496] ($p = 0,312$) (рисунок 15). При этом молекула межклеточной адгезии 1 и рТМ значимо между собой не различались. Учитывая отсутствие статистически значимой разницы в подгруппах I а и I б проведение ROC-анализа не имело смысла.

Таблица 25

Результаты показателей дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования атеросклероза

Показатель	Есть прогресси- рование I а	Нет прогресси- рования I б	p
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	116,73 [96,52; 126,2]	101,95 [86,44; 118,9]	0,293
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	88,42 [70,49; 96,96]	79,5 [59,59; 96,72]	0,884
NO, мкмоль/л	26,54 [22,86; 35,52]	23,25 [17,49; 28,95]	0,052
Молекула межкле- точной адгезии 1 (sICAM-1), нг/мл	482,5 [389,1; 572,7]	470,5 [339,9; 553]	0,856
Фактор роста эндо- телия (VEGF-A), пг/мл	408 [129,5; 658,8]	216,3 [92,2; 496]	0,312
p Тромбомодулин, пг/мл	6,45 [4,8; 20,78]	6,7 [4,9; 9,55]	0,725

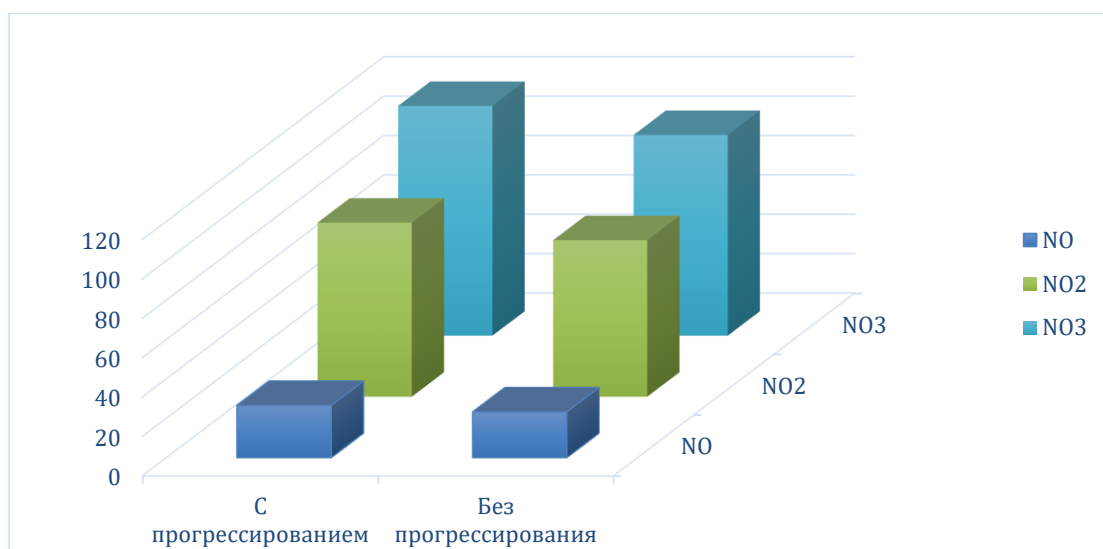


Рисунок 14. Показатели системы оксида азота в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования атеросклероза

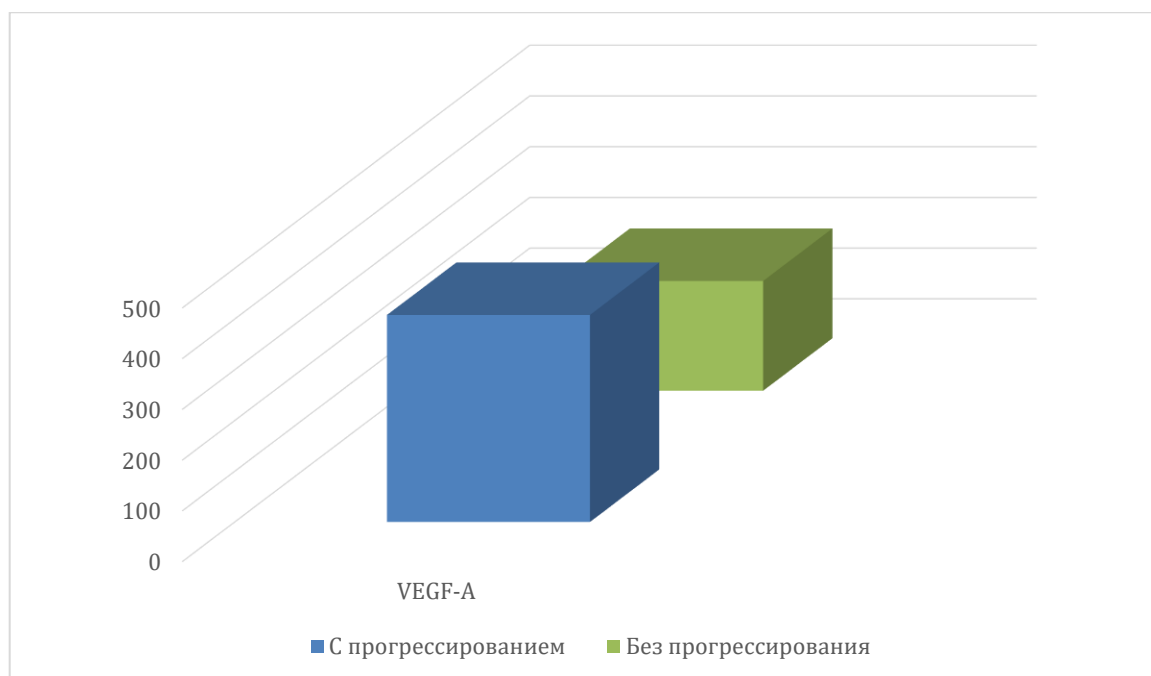


Рисунок 15. Результаты показателя фактора роста эндотелия в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования атеросклероза

Во II группе обследованных после КАС при годовом проспективном наблюдении было отмечено значительное изменение паттерна системы оксида азота в сторону его улучшения: увеличение NO_3^- в среднем на 23,9 мкмоль/л ($p < 0,001$), NO_2^- в среднем на 14,6 мкмоль/л, ($p = 0,002$), NO в среднем на 9,4 мкмоль/л ($p < 0,001$) (таблица 26 и рисунок 16).

Результаты показателей дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза до и через год после КАС

Показатель	Исходно	Через 1 год после КАС	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
Молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), нг/мл	482,4 [448,6; 505]	468,9 [447,3; 503,2]	0.0004135
Фактор роста эндотелия (VEGF-A), 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

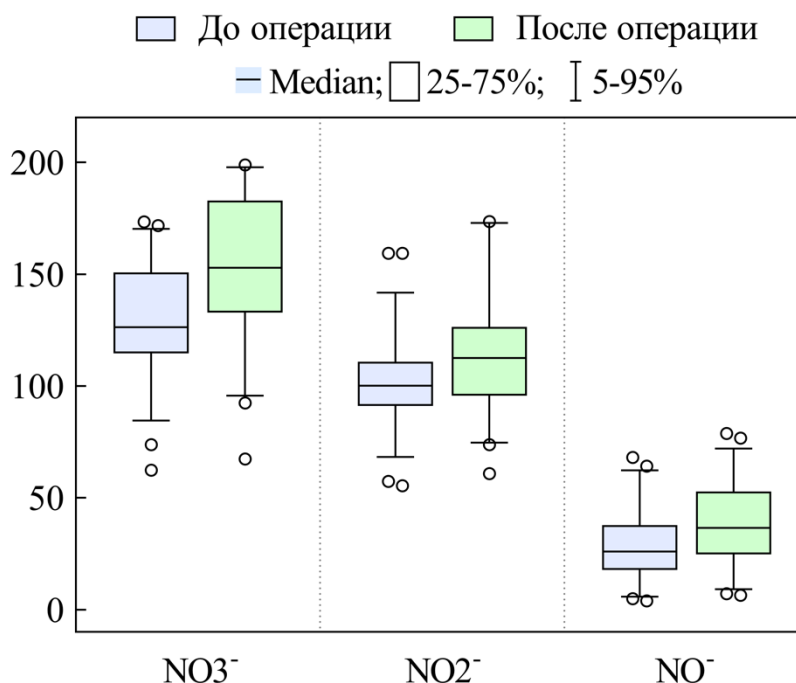


Рисунок 16. Результаты показателей системы оксида азота и фактора роста эндотелия до и через 1 год после КАС

Помимо этого, статистически значимо снизились и такие маркеры повреждения сосудистой стенки как молекула межклеточной адгезии-1 (482,4 vs 468,9, $p < 0,001$) и фактор роста эндотелия (137,5 vs 114,3, $p = 0,016$).

При сравнении изучаемых показателей у пациентов II и III групп, перенесших КАС, отмечается статистически значимое различие в системе оксида азота в сторону ее ухудшения при длительном сроке наблюдения-соответственно; NO_3^- 154,05 мкмоль/л [142,27; 165,83] против 129,65 мкмоль/л [108,53; 144,82] ($p = 0,002$), NO_2^- 115,82 мкмоль/л [105,54; 126,11] против 97,57 мкмоль/л [82,29; 109,93] ($p < 0,001$) и NO 38,23 мкмоль/л [32,95; 43,51] против 30,47 мкмоль/л [23,24; 39,3] ($p = 0,170$). Показатели повреждения эндотелия и его активации находились примерно на одном уровне в сравниваемых группах (таблица 27).

Таблица 27

Показателей дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза во II и III группах после КАС в зависимости от срока динамического наблюдения

Показатель	1-летнее 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
Молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), нг/мл	468,9 [447,3; 503,2]	462,3 [354,9; 524,9]	0,303
Фактор роста эндотелия (VEGF-A), 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

3.3.4. Параметры показателей деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом в исследуемых группах

Результаты оценки биомаркеров деградации внеклеточного матрикса при годовом проспективном наблюдении у пациентов, получавших консервативную терапию в I группе представлены в таблице 28.

Таблица 28

Результаты биомаркеров деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом в I группе

Показатель	Исходно	Через 1 год наблюдения	p
ММР-1, нг/мл	411,2 [323,5; 545,8]	392,7 [302,8; 563,9]	0,054
ММР-9, нг/мл	416 [307,4; 569,4]	395,6 [284,9; 592,2]	0,007
ТИМР-1, нг/мл	222,4 [166,2; 295,8]	266 [189,4; 317,6]	0,067
IL-1, пг/мл	29,5 [10,3; 58]	39,5 [22; 59]	0,027
IL-6, пг/мл	7,55 [3,4; 11,9]	7,35 [4,8; 13,8]	0,175
ADMA, мкмоль/л	0,535 [0,38; 0,675]	0,525 [0,34; 0,65]	0,238
Хромогранин А, мкг/л	26,1 [10,9; 35,2]	26,2 [14,4; 39,2]	0,001
Орозомукоид, мг/дл	115 [89; 144]	103,5 [81; 145]	0,118
Остеопротегерин, пг/мл	1,739 [1,425; 2,894]	1,439 [1,239; 3,23]	0,215

Средние значения показывают тенденцию улучшения: ММР-1 в среднем уменьшилась на 18 нг/мл ($p = 0,054$) и ММР-9 на 20,4 нг/мл ($p = 0,007$). При этом ТИМР-1 увеличился в среднем на 43,6 нг/мл ($p = 0,067$), что представлено на рисунке 17. Значительно увеличился один из основных биомаркеров воспаления IL-1: 29,5 пг/мл [10,3; 58] и 39,5 пг/мл [22; 59] ($p = 0,027$) через 1 год проспективного наблюдения. При этом отмечается снижение не менее важного IL-6 7,55 пг/мл [3,4; 11,9] и 7,35 пг/мл [4,8; 13,8] ($p = 0,175$) соответственно.

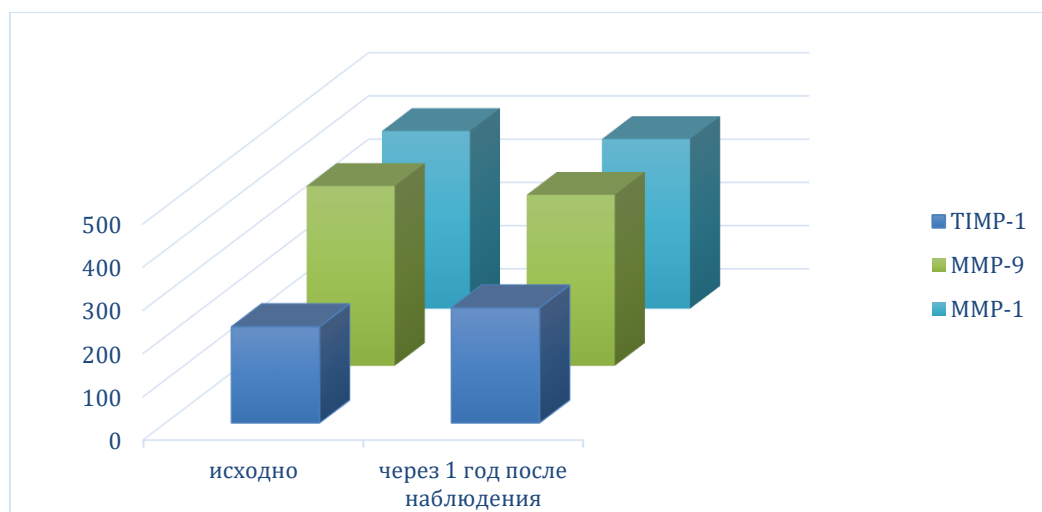


Рисунок 17. Результаты показателей биомаркеров деградации внеклеточного матрикса в I группе

Таблица 29

Результаты биомаркеров деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования атеросклероза

Показатель	Есть прогрессирование Ia	Нет прогрессирования Ib	p
MMP-1, нг/мл	650,7 [557,4; 700,5]	379 [292,2; 430,6]	<0,001
MMP-9, нг/мл	655,1 [576,9; 689,7]	345,2 [238,6; 454,8]	<0,001
TIMP-1, нг/мл	344 [232,2; 371]	217,8 [159,2; 271]	0,006
IL-1, пг/мл	94,9 [31,5; 438]	27,5 [8; 45]	0,010
IL-6, пг/мл	9,32 [3,31; 54,1]	6,55 [4,3; 10,9]	0,433
ADMA, мкмоль/л	0,603 [0,331; 0,748]	0,503 [0,38; 0,67]	0,425
Хромогранин А, мкг/л	20,2 [8,5; 58,2]	26,4 [12,4; 34,6]	0,725
Орозомукоид, мг/дл	183,5 [158; 251,5]	107 [78; 121]	<0,001
Остеопротегерин, пг/мл	3,502 [3,068; 3,599]	1,649 [1,383; 1,854]	<0,001

При этом, рассмотрение значений изученных биомаркеров в зависимости от степени прогрессирования атеросклероза выявило разительную разницу (таблица 29). Так, в подгруппе Ia с прогрессированием отмечены более высокие показатели металлопротеиназ и ингибитора металлопротеиназ: MMP-1 650,7 нг/мл [557,4; 700,5], по сравнению с подгруппой Ib без прогрессирования 379 нг/мл [292,2; 430,6] ($p < 0,001$), MMP-9 655,1 нг/мл [576,9; 689,7] против 345,2 нг/мл [238,6; 454,8] ($p < 0,001$), и TIMP-1 344 нг/мл [232,2; 371] против 217,8 нг/мл [159,2; 271] ($p = 0,010$) соответственно (рисунок 18).

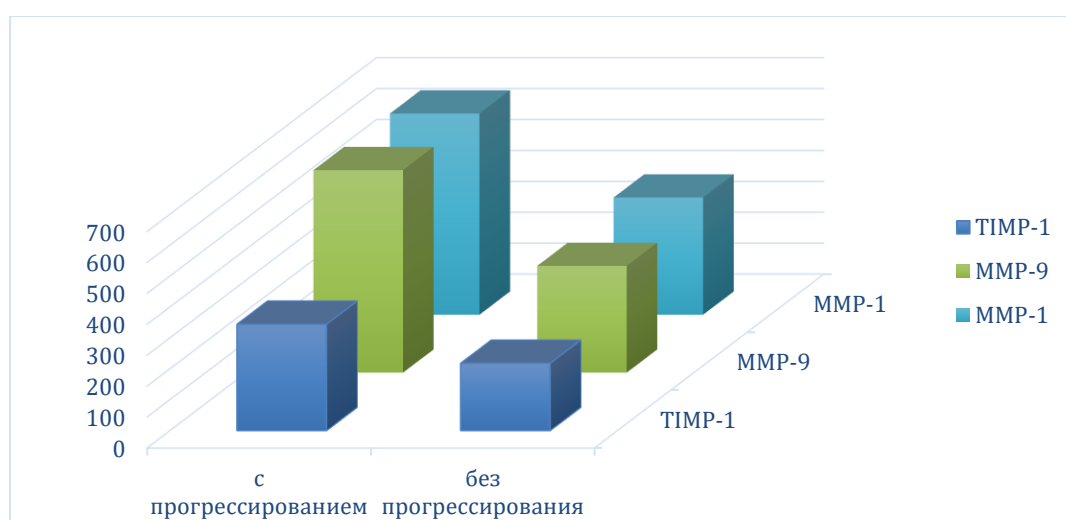


Рисунок 18. Биомаркеры деградации внеклеточного матрикса у пациентов в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования атеросклеротического процесса

Отмечена значимая разница в таких маркерах воспаления как IL-1 и IL-6, при прогрессировании больше на 67,4 пг/мл и 2,77 пг/мл соответственно. При этом отмечена разница ADMA на 0,1 мкмоль/л в разных группах.

При сравнении относительно новых малоизученных биомаркеров, ассоциированных с атерогенезом, выявлена статистически значимая разница у остеопротегерина 3,502 пг/мл [3,068; 3,599] при наличии дальнейшего прогрессирования против 1,649 пг/мл [1,383; 1,854] ($p < 0,001$) без прогрессирования и орозомукоида 183,5 мг/дл [158; 251,5] против 107 мг/дл [78; 121] ($p < 0,001$). Интересно отметить явную разницу в концентрации между группами на 6,2 мкг/л хромогранина А, который вероятно может выполнять атеропротективную роль.

Для выявления предиктивной ценности данных биомаркеров был проведен ROC – анализ (таблица 30 и рисунки 19, 20):

Таблица 30

Предиктивная ценность биомаркеров деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом

Биомаркеры	Пороговое значение	Чувствительность / Специфичность	AUC±SE	p
ММР-1, пг/мл	≥570	75% / 60,5%	0,729±0,083	0,006
ММР-9, пг/мл	≥580	75% / 71,1%	0,738±0,079	0,003
TIMP-1, нг/мл	≥296	75% / 65,8%	0,704±0,088	0,02
Орозомукоид, мг/дл	≥165	83,3% / 76,3%	0,84±0,058	<0,001
Остеопротегерин, пг/мл	≥3,1	83,3% / 81,6%	0,854±0,054	<0,001

Сокращения: AUC – area under curve (площадь под кривой), SE – standard error (стандартная ошибка)

Согласно проведенному анализу построены ROC – кривые:

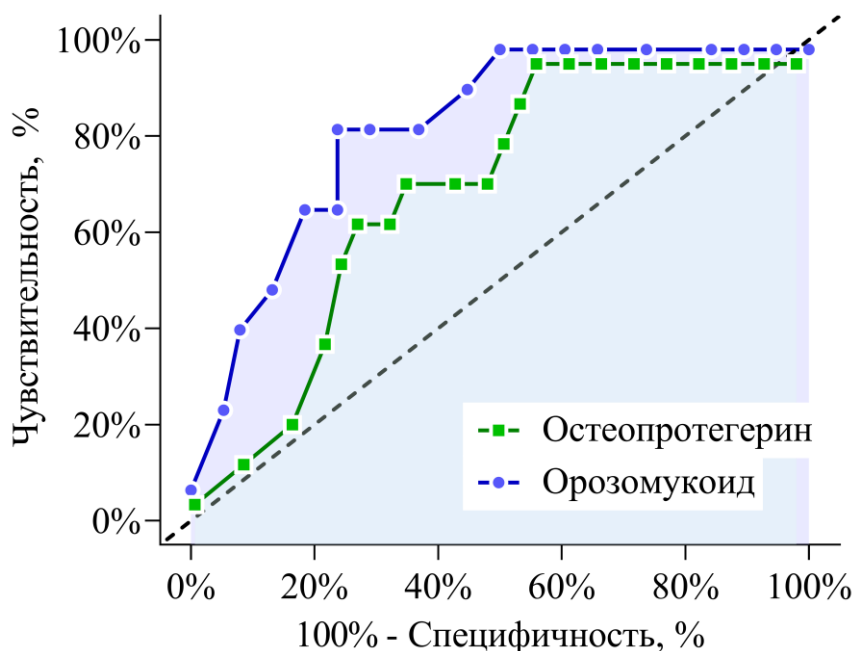


Рисунок 19. ROC-кривая для остеопротегерина и орозомукоида как предикторов риска прогрессирования атеросклероза

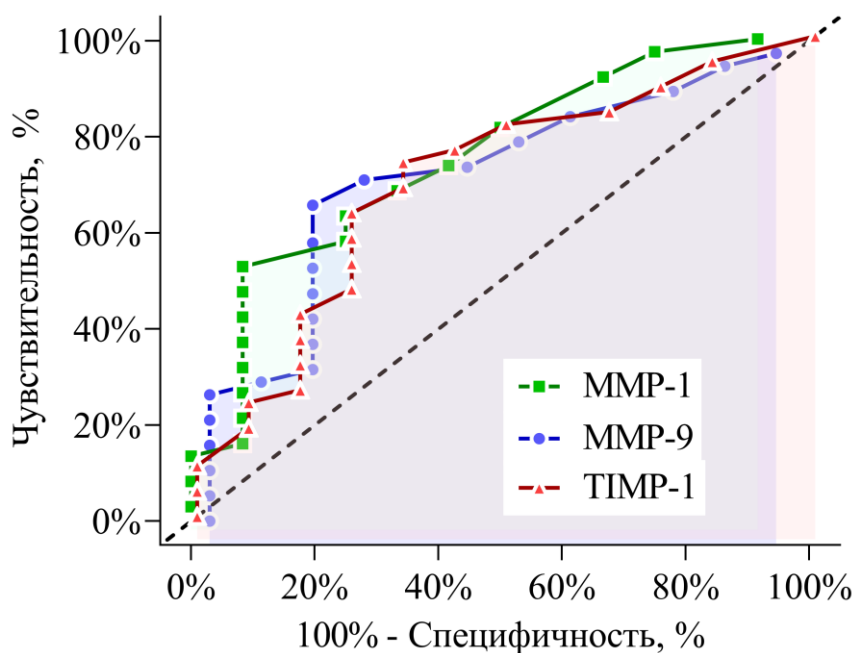


Рисунок 20. ROC-кривая для MMP-1, MMP-9 и TIMP-1 как предикторов риска прогрессирования атеросклероза

Результаты оценки биомаркеров воспаления и деградации внеклеточного матрикса до КАС и в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе относительно новых и пока малоизученных показателей таких как остеопротегерин и хромогранин А, продемонстрировали разнонаправленные изменения (таблица 31).

Так, отмечено снижение значений остеопротегерина (на 0,308 пг/мл, $p = 0,009$) и повышение уровня хромогранина А (на 9,6 мкг/л, $p = 0,001$). При этом выявлено увеличение концентрации маркеров дестабилизации внеклеточного матрикса и воспаления: MMP-1 (на 71 нг/мл, $p = 0,003$) и MMP-9 (на 60 нг/мл, $p = 0,027$).

Результаты биомаркеров деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом до и через год после КАС

Показатель	До операции	Через 1 год после КАС	p
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

При сравнении групп, перенесших ангиореконструктивную операцию каротидную ангиопластику со стентированием в различном временном периоде, были отмечены разнонаправленные сдвиги биомаркеров (таблица 32).

Так, при длительном наблюдении отмечается снижение ММР-1 на 100,2 пг/мл, ММР-9 на 126,6 пг/мл, остеопротегерина на 0,011 пг/мл и повышение уровня IL-1 на 15,5 пг/мл (таблица 32 и рисунок 21).

Показатели биомаркеров деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом во II и III группах

Показатель	1-летнее наблюдение	Длительное наблюдение	p
MMP-1, нг/мл	391,2 [350;432,3]	291 [212,4; 405,5]	0,005
MMP-9, нг/мл	518,5 [477,4;559,7]	391,9 [282,8; 528,9]	0,003
TIMP-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

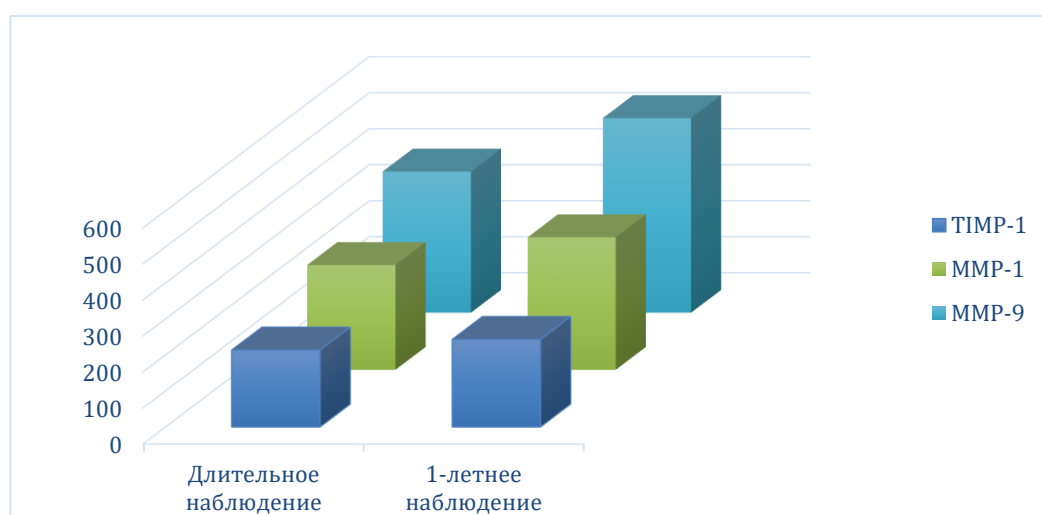


Рисунок 21. Результаты биомаркеров воспаления у пациентов, перенесших КАС

3.4. Шкала биомаркерного прогнозирования риска прогрессирования атеросклероза ВСА у пациентов с ЦВП

На основании результатов ROC-анализа построена шкала прогнозирования риска прогрессирования АС с использованием биохимических маркеров (таблица 33). Каждому маркеру присваивался 1 балл, если его значение было выше (или ниже для адипонектина), чем выявленное пороговое значение.

Таблица 33

Шкала прогнозирования риска прогрессирования атеросклероза

Биомаркеры	Пороговое значение	Балл
АТ-адр, %	≥ 50	1
АТ-АДФ, %	≥ 55	1
Фибриноген, г/л	$\geq 5,5$	1
ХС, ммоль/л	≥ 6	1
ТГ, ммоль/л	$\geq 1,8$	1
ЛПНП, ммоль/л	$\geq 2,2$	1
Секреторная липидзависимая фосфолипаза А2, нг/мл	≥ 215	1
Липопротеин (а), мг/дл	$\geq 32,5$	1
ММР-1, пг/мл	≥ 570	1
ММР-9, пг/мл	≥ 580	1
ТИМР-1, нг/мл	≥ 296	1
Орозомукоид, мг/дл	≥ 165	1
Остеопротегерин, пг/мл	$\geq 3,1$	1
Адипонектин, мкг/мл	≤ 8	1

Результаты обследования пациентов были разделены следующим образом:

1-4 балла - низкий риск прогрессирования,

5-9 баллов - средний риск прогрессирования,

10-12 баллов - высокий риск прогрессирования и

13-14 баллов - очень высокий риск прогрессирования атеросклероза.

Данная шкала является достаточно информативной (R^2 Нэйджелкерка = 44,1%) и обеспечивает точность прогноза на уровне 85,6%. Используя формулу логистической регрессионной модели, была оценена расчетная клиническая вероятность риска развития прогрессирования АС в зависимости от количества баллов (таблица 34).

Таблица 34

Вероятность развития прогрессирования атеросклероза
в зависимости от количества баллов по полной шкале

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%

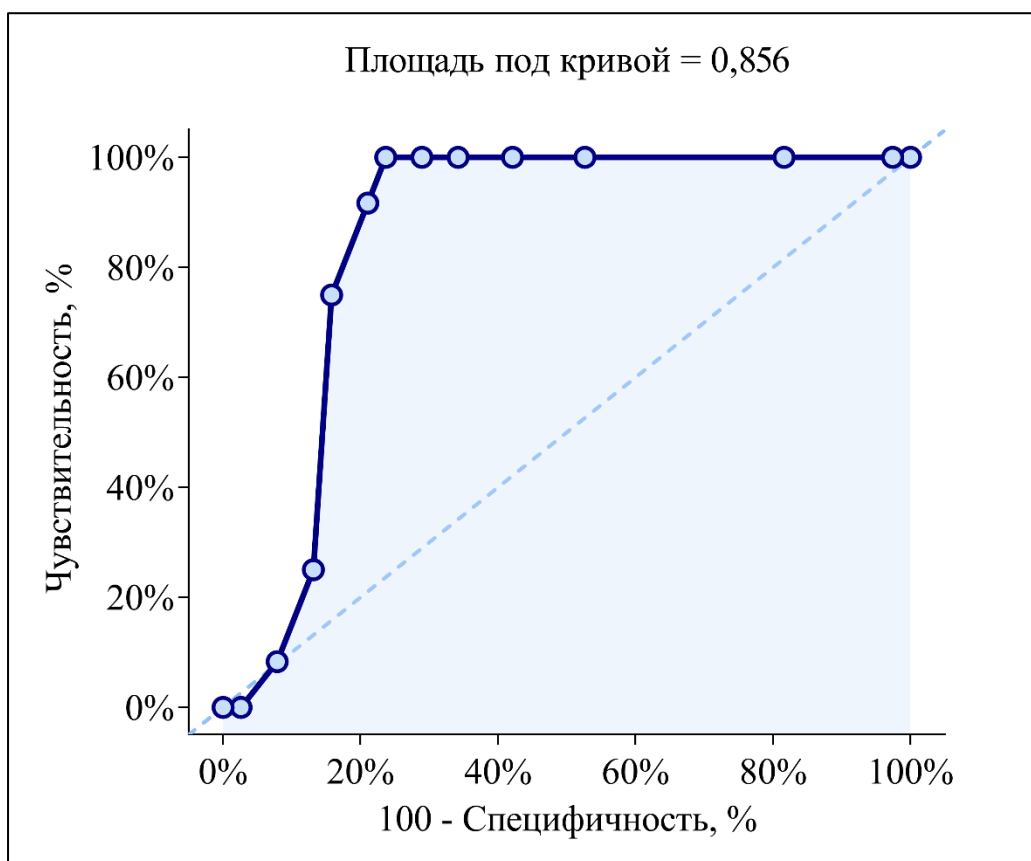


Рисунок 22. ROC-кривая для полной шкалы

С целью удешевления стоимости проведения лабораторных исследований для увеличения доступности и используемости данной шкалы эмпирическим путем были исключены наиболее «дорогие» биомаркеры. При этом был предложен вариант сокращенной шкалы (с включением всех маркеров, кроме секреторной липидзависимой фосфолипазы А2 и ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1), в которой была сохранена её прогностическая ценность для клинических и научных целей (таблица 34).

Сокращенная шкала для прогнозирования риска
прогрессирования атеросклероза

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

Данная шкала является достаточно информативной (R^2 Нэйджелкерка = 38,2%) и обеспечивает точность прогноза на уровне 83,2%. Используя формулу логистической регрессионной модели, была оценена расчетная клиническая вероятность развития прогрессирования АС в зависимости от количества баллов (таблица 36).

Вероятность развития прогрессирования атеросклероза
в зависимости от количества баллов по сокращенной шкале

Количество баллов	Расчетная вероятность прогрессирования атеросклероза
1	2,1%
2	3,3%
3	5,2%
4	8,1%
5	12,4%
6	18,6%
7	26,8%
8	37,1%
9	48,6%
10	60,3%
11	70,9%
12	79,7%

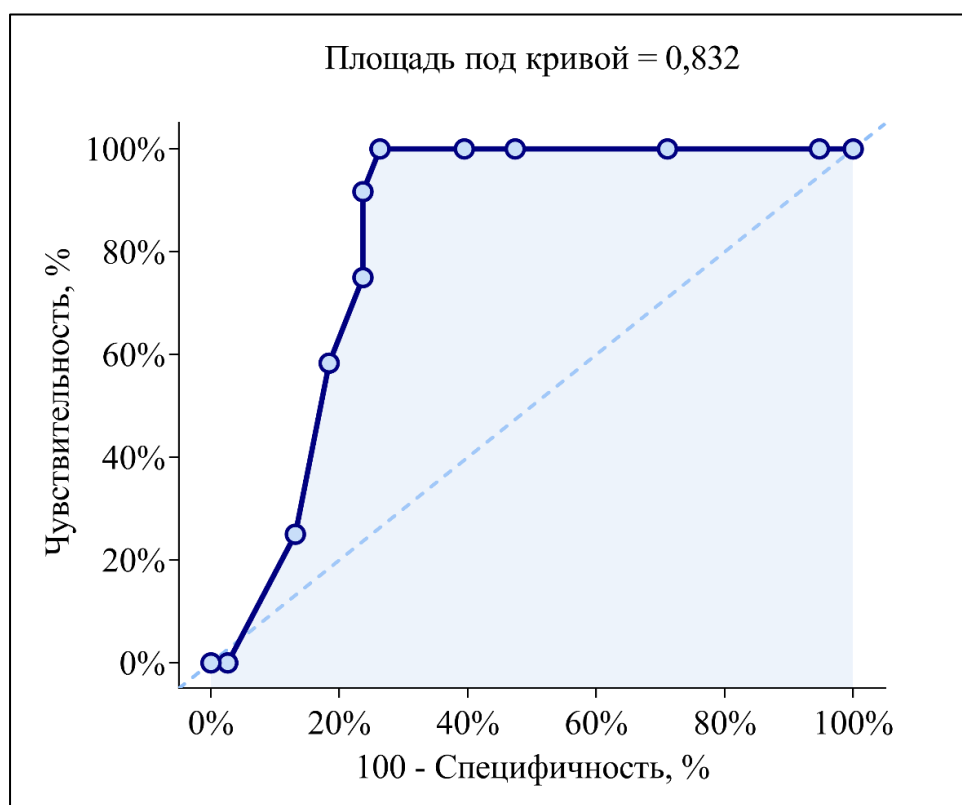


Рисунок 23. ROC-кривая для сокращенной шкалы

3.5. Корреляционный анализ возможных взаимосвязей среди биомаркеров

Для выяснения возможных взаимосвязей гематологических и ультразвуковых биомаркеров в прогрессировании каротидного АС был проведен корреляционный анализ между ними. Атеросклеротические бляшки были разделены на 4 структурные категории по данным ДС БЦА:

- однородная гипоэхогенная бляшка с наличием или без плотной покрышки;
- гетерогенная, преимущественно гипоэхогенная (менее 50% эхопозитивных включений);
- гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная (более 50% эхопозитивных включений);
- кальцинированная бляшка с интенсивной акустической тенью.

В результате этого этапа работы было получено, что повышение уровня остеопротегерина ассоциировано с гетерогенными бляшками с преобладанием гиперэхогенного компонента и кальцинированными бляшками с акустической тенью ($r = 0,29$ и $r = 0,46$ соответственно, $p < 0,05$). В то же время при преобладании гипоэхогенного компонента АСБ отмечена обратная корреляция с этим биомаркером ($r = -0,5$, $p < 0,05$). Была выявлена прямая корреляция контрлатерального стеноза ВСА и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

Помимо этого, проведение корреляционного анализа между различными параметрами крови позволили выявить ряд новых связей. Так, обнаружена прямая корреляционная связь остеопротегерина с ММР-1 ($r = 0,29$, $p < 0,05$) и обратная корреляция с ИЛ-6. Отмечается прямая корреляция хромогранина А с t-РА и липидзависимой фосфолипазой А2. Остеопротегерин имеет обратную корреляцию с t-РА, NO_3 и прямую корреляцию с интерлейкинами 1 и 6. Повышение уровня орозомукоида ассоциировано со снижением адипонектина ($r = -0,4$, $p < 0,05$); обнаружена также прямая сильная корреляция этого биомаркера с интер-

лейкинами 1 и 6 и MMP-9, растворимым тромбомодулином, обратная корреляция с NO. Также выявлена прямая корреляция орозомукоида с общим холестерином и фибриногеном, что может указывать на проатерогенное действие.

Следующим этапом корреляционного анализа была оценка изменения паттерна биомаркеров в динамике после проведенного КАС (рисунки 22 и 23). Обращает на себя внимание уменьшение числа значимых корреляций в долгосрочном послеоперационном периоде.

Так, исходно у пациентов наблюдались значительная ассоциация неблагоприятных маркеров липидного спектра (sЛПНП и липопротеин (a), $r = 0,83$, $p < 0,05$). Помимо этого, определялись такие проатерогенные корреляции как: ассоциация маркеров деградации внеклеточного матрикса и гемостаза (MMP-9 и PAI-1 [$r = 0,36$, $p < 0,05$]); взаимосвязь MMP-9 и орозомукоида [$r = 0,43$, $p < 0,05$]; а также прямая корреляция MMP-9 и VEGF-A [$r = 0,47$, $p < 0,05$]. Достаточно показательна и корреляция такого значимого маркера воспаления как ИЛ-6 и орозомукоида [$r = 0,62$, $p < 0,05$] (рисунок 24).

Динамика через 1 год после КАС демонстрирует другую картину корреляций: в частности, уменьшаются или исчезают ранее выявлявшиеся ассоциации MMP-9 с другими биомаркерами; более четко определяется взаимосвязь системы оксида азота с уменьшением показателей липидного спектра (отрицательные корреляции NO₃ с sЛПНП [$r = -0,33$, $p < 0,05$], липопротеином (a) [$r = -0,33$, $p < 0,05$], а также NO₂ соответственно [$r = -0,51$, $p < 0,05$]). Вместе с тем отмечено появление прямой корреляции остеопротегерина с орозомукоидом, а также сохранение и усиление обратной корреляции с t-РА. Обращает на себя внимание полное отсутствие каких-либо значимых корреляций у хромогранина А (рисунок 25).

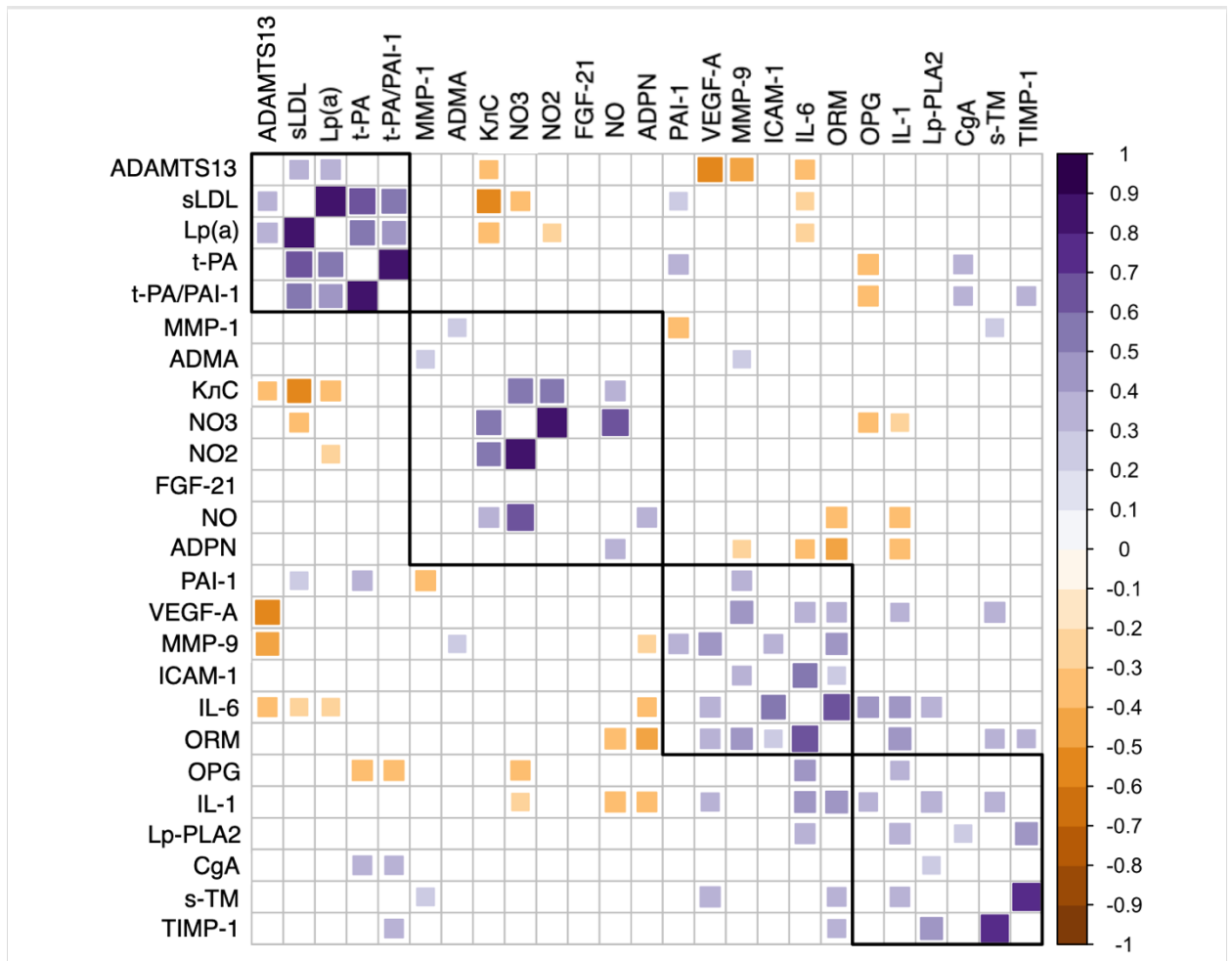


Рисунок 24. Корреляции между биомаркерами у пациентов до ангиореконструктивного вмешательства. Показаны только корреляции с $p < 0,05$, площадь квадратов пропорциональна модулю коэффициента корреляции r , а цвет соответствует направлению взаимосвязи

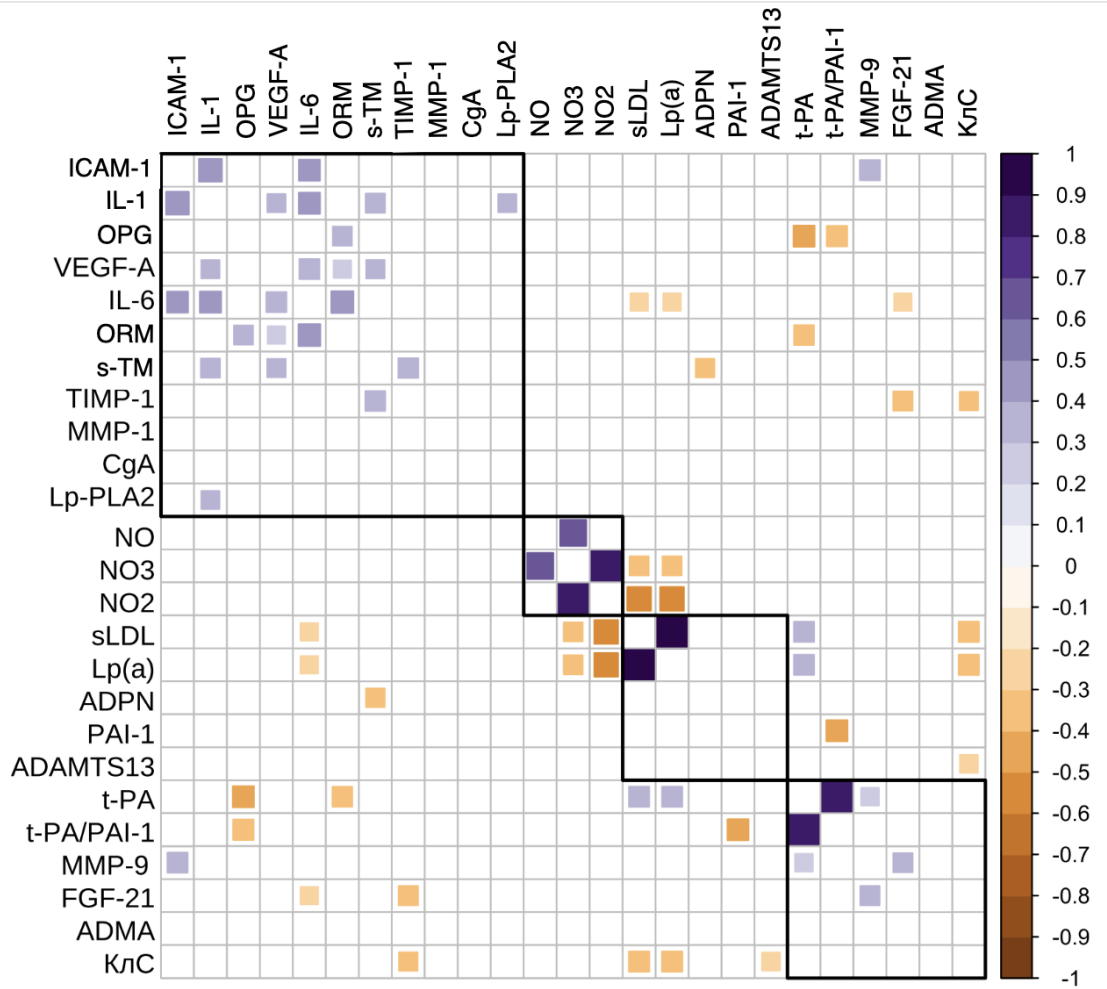


Рисунок 25. Корреляции между биомаркерами у пациентов после ангиореконструктивного вмешательства. Показаны только корреляции с $p < 0,05$, площадь квадратов пропорциональна модулю коэффициента корреляции r , а цвет соответствует направлению взаимосвязи

Клинический случай №1

Пациент Э., 65 лет, поступил в ФГБНУ Научный центр неврологии с жалобами на снижение памяти на текущие события, головокружение несистемного характера, неустойчивость при ходьбе, повышенную утомляемость. Из анамнеза известно, что пациент около 10 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением артериального давления до 180/100 мм.рт.ст., адаптирован к 130/90 мм.рт.ст., постоянно принимает гипотензивную терапию. Со слов, периодические головокружения беспокоят в течение нескольких лет. Приблизительно в это же время появилось снижение памяти. Однако усиление симптоматики пациент отмечает в последний год.

При осмотре: рост – 172 см, вес – 84 кг. ИМТ = 28,4 кг/м². Конституция гиперстеническая. Артериальное давление 150/90 мм.рт.ст. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 76 уд/мин. Пульс уд/мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения. При перкуссии отмечается расширение границ сердца влево на 1 см от среднеключичной линии. При аускультации прослушивается систолический шум в проекции правой внутренней сонной артерии.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Правильно ориентирован в месте и собственной личности, назвать текущую дату затрудняется. Менингеальных знаков нет. Обоняние сохранено. Поля зрения при ориентировочной оценке не изменены. Зрачки D=S, глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Чувствительность на лице не нарушена. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметричное в покое и при выполнении мимических проб. Слух (при ориентировочном исследовании) сохранен. Нистагма нет. Глотание, фонация не нарушены. Сила мышц шеи в полном объеме. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексy живые, симметричные. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией с двух сторон. В пробе Ромберга неустойчив. Тазовые функции контролирует. Четких нарушений чувствительности на момент осмотра не выявлено.

Была проведена оценка нейропсихологической сферы с помощью шкалы MoCA, выявлены нарушения зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления и отсроченного воспроизведения слов (23 балла).

Проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, по результатам которого выявлено атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии справа с формированием стеноза просвета сосуда до 65%.

При оценке лабораторных показателей выявлено повышение уровня ТГ до 1,9 ммоль/л, ЛПНП до 2,34 ммоль/л, ОХ до 6,8 ммоль/л. Изменения показателей гемостаза: повышение агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ до 66% и 56% соответственно, повышение ФГ до 4,702 г/л.

Исследованы следующие биомаркеры: повышены показатели Lp-PLA2 до 250,1 нг/мл, Lp (a) до 36,3 мг/дл, MMP – 1 до 627 пг/мл, MMP – 9 до 614 пг/мл, TIMP – 1 до 350,4 нг/мл, ORM до 171 мг/дл, OPG до 3,2 пг/мл. Уровень ADPN был снижен до 5,13 мкг/мл.

Согласно полученным данным лабораторных показателей был выявлен очень высокий риск, 13 из 14 баллов по предложенной нами шкале прогнозирования риска прогрессирования АС. Однако, учитывая степень выявленного стеноза правой внутренней сонной артерии, который составил 65%, а также отсутствие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, хирургическое лечение не было показано. Пациенту была назначена антиагрегантная, липидснижающая и скорректирована гипотензивная терапия. Для контроля было рекомендовано проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий через 6 месяцев. Однако, пациент неохотно следовал назначениям врачей, принимал лечение нерегулярно, не контролировал цифры АД. Приверженность лечению составила по результатам тестирования менее 50%.

При контрольном обследовании была выявлена отрицательная динамика: атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии справа прогрессировало и сформировался стеноз просвета сосуда 85%.

Клинический случай №2

Пациент М., 75 лет, обратился в ФГБНУ Научный центр неврологии с жалобами на слабость в правых конечностях, шаткость при ходьбе, шум в ушах. По данным анамнеза: длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом цифр АД до 170/100 мм рт.ст. Со слов пациента, регулярную гипотензивную терапию не принимал. Около 4 месяцев назад отметил остро развившуюся слабость в правых руке и ноге, нарушение речи. По данным МРТ выявлена зона ишемии глубоких отделов головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. Установлен диагноз: Острое нарушение мозгового кровообращения с образованием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии. Проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, при котором выявлено атеросклеротическое поражение ВСА слева с формированием стеноза просвета сосуда 85%.

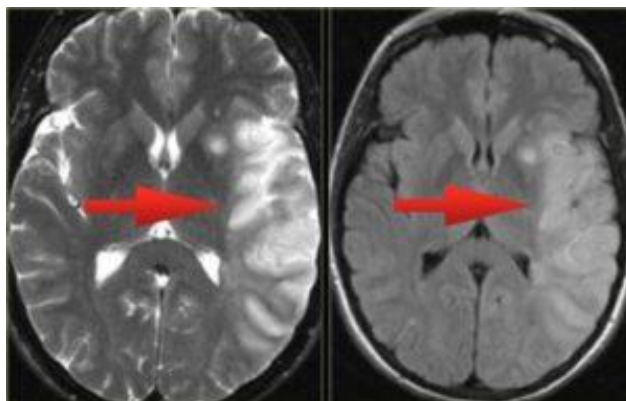


Рисунок 26. МРТ головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения с образованием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии (Пациент М., 75 лет)

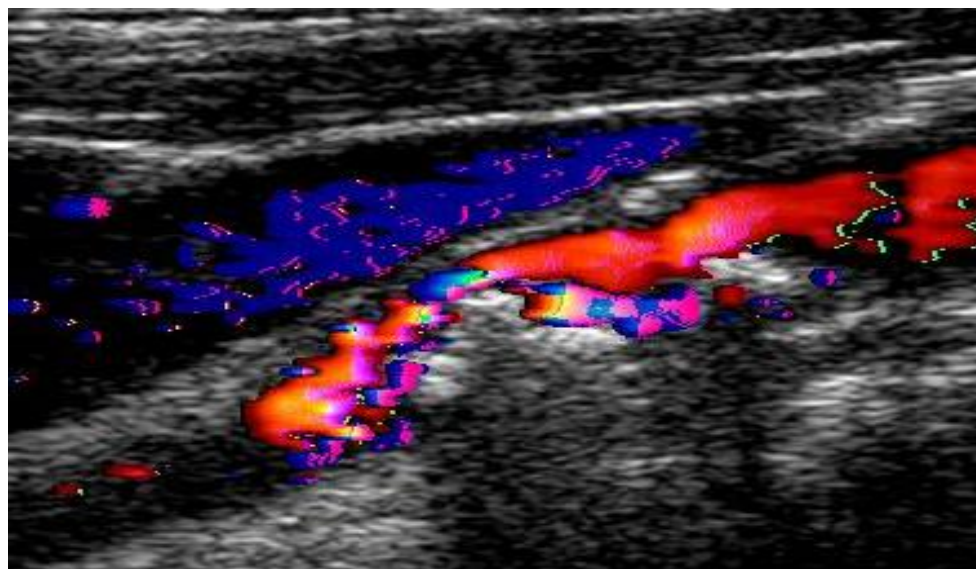


Рисунок 27. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки лВСА, стеноз 85%. (Пациент М., 75 лет)

Объективно: рост – 179 см, вес – 88 кг. ИМТ = 27,5 кг/м². Артериальное давление 150/90 мм.рт.ст. Пульс – 73 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. ЧСС – 73 уд/мин. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. В проекции внутренней сонной артерии слева аускультативно прослушивается систолический шум. Выслушивается акцент II тона над аортой.

В неврологическом статусе: сознание ясное, контактен. Правильно ориентирован в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Обоняние сохранено. Поля зрения при ориентировочной оценке не изменены. Зрачки D=S, глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Снижение болевой чувствительности в правой половине лица. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Сглаженность правой носогубной складки, опущение правого угла рта. Слух, при ориентировочном исследовании, сохранен. Нистагма нет. Глотание, фонация, артикуляция не нарушены. Глоточный рефлекс живой. Сила мышц шеи в полном объеме. Язык по средней линии. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы в руке проксимально до 3,5 баллов по шкале MRC, дистально до 1 балла, в ноге до 4 баллов. Мышечный тонус умеренно повышен по спастическому типу в правых конечностях, больше в руке. Сухожильные рефлексы живые в левых конечностях, повышены

с расширением рефлексогенных зон - в правых. Координаторные пробы выполняет слева удовлетворительно, справа не выполняет из-за выраженности пареза. В пробе Ромберга легкая неустойчивость. Рефлекс Бабинского, кистевой аналог рефлекса Россоломо, рефлекс Жуковского справа. Походка паретическая, ходит без опоры. Гемигипестезия в кисте правой руки и в стопе правой ноги. Функцию тазовых органов контролирует.

Оценка нейропсихологической сферы: выявлен умеренный когнитивный дефицит. Проводилась оценка по шкале MoCA, обследуемый набрал 24 балла (норма: 26 – 30 баллов). Нарушения наблюдались при оценке зрительно-конструктивных навыков, кратковременной памяти.

При оценке лабораторных показателей выявлены изменения липидного профиля: повышение уровня триглицеридов до 2,3 ммоль/л, ЛПНП до 3,64 ммоль/л, общего холестерина до 7,2 ммоль/л, снижение ЛПВП до 0,96 ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) составлял 6,5. Также проводилась оценка показателей гемостаза, при которой выявлено повышение фибриногена до 5,693 г/л, повышение агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ до 63% и 57% соответственно.

Выявлено повышение уровня следующих биомаркеров: Lp-PLA2 до 268,3 нг/мл, Lp (a) до 37,4 мг/дл, MMP – 1 до 614 пг/мл, MMP – 9 до 671 пг/мл, TIMP – 1 до 363,2 нг/мл, ORM до 173 мг/дл, OPG до 3,3 пг/мл. Уровень ADPN был снижен до 5,26 мкг/мл.

Согласно шкале прогнозирования риска прогрессирования АС был выявлен очень высокий риск (14 баллов из 14).

Учитывая наличие стеноза левой внутренней сонной артерии, который составил 80 % по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, а также высокий риск прогрессирования АС по данным лабораторных методов исследования, было проведено оперативное вмешательство: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием левой ВСА. В последующем пациенту была назначена двойная антиагрегантная, липидснижающая, гипотензивная терапия.

Через год после оперативного вмешательства было проведено контрольное обследование. Проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Данных за формирование рестеноза получено не было. Исследован уровень биомаркеров для оценки риска прогрессирования АС: Lp-PLA2 - 210,7 нг/мл, Lp (a) - 29,8 мг/дл, MMP – 1 - 536 пг/мл, MMP – 9 – 527,1 пг/мл, TIMP – 1 до – 278,4 нг/мл, ORM - 152 мг/дл, OPG – 2,8 пг/мл, ADPN - 8,24 мкг/мл; липидный профиль: триглицериды - 1,7 ммоль/л, ЛПНП - 2,07 ммоль/л, общий холестерин - 4,8 ммоль/л; фибриноген - 4,548 г/л, АТ-адр - 27%, АТ-АДФ - 43%.

По данным лабораторных исследований, риск прогрессирования АС составил 3 балла из 14, что говорит о низком риске прогрессирования.

Таким образом, риск прогрессирования за год снизился на 79%. Следует отметить, что пациент соблюдал все предписания врачей и по результатам шкал оценки приверженности лечению был оценен более 80%.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Каротидный АС и его различные клинические проявления являются в настоящее время предметом активного и всестороннего изучения. Несмотря на предпринимаемые всесторонние действия, распространённость заболевания и смертности при развитии нарушений мозгового кровообращения на фоне прогрессирования церебрального АС в мире неуклонно растёт.

Современные методы профилактики прогрессирования АС, приводящего к развитию острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, включают в себя не только разнообразные группы лекарственных препаратов, но также и хирургические методы лечения.

Целевой пул включенных в данную работу был отобран на основании четких критериев для всестороннего обследования пациентов с АС брахиоцефальных - магистральных артерий головы. Особый интерес представляла когорта пациентов, перенесших ангиореконструктивные операции – состояние оперированной/контрлатеральной артерий, состояние тромбогенного потенциала крови, возможности детекции изменений в них с целью профилактики дальнейших клинических обострений цереброваскулярного заболевания. Подобные исследования крайне немногочисленны и охватывают небольшой период наблюдения [Nagy В., 2016; Медведев Р. Б., 2016; Евдокимова Т. П., 2014], что не позволяет получить четкие ориентиры тактики ведения этих пациентов, количество которых не только прогрессивно увеличивается, но и выявляется в связи с внедрением повсеместно новых диагностических возможностей. К ограничениям данного исследования в первую очередь стоит отнести относительно небольшую выборку пациентов, невозможность учета всех возможных факторов, которые могли повлиять как на изменение сосудистой стенки, так и на концентрацию биомаркеров в крови.

Рассмотрение в динамике длительного наблюдения за пациентами (интервал от 1 года до 6 лет) основных биомаркеров атерогенеза позволило получить

ряд новых фактов и подтвердить уже известные данные о развитии цереброваскулярной патологии.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных (магистральных) артерий остаётся самым распространённым скрининговым исследованием для определения атеросклеротического поражения. Структурные ультразвуковые признаки атеросклеротической бляшки позволяют прогнозировать прогрессирование АС и риск развития ОНМК. Среди них основным признаком для определения риска прогрессирования и тромбогенности является эхогенность атеросклеротической бляшки [Katakami N., 2019]. В нашей работе отмечена трансформация гетерогенной бляшки с преимущественно гипоехогенным компонентом в гиперэхогенный, сопровождающийся увеличением степени стеноза. В группе пациентов проспективного годового наблюдения после КАС не было отмечено прогрессирование степени стеноза ВСА и значимого изменения морфологической структуры атеросклеротической бляшки.

Эхогенность и возможность прогнозировать состав каротидной атеросклеротической бляшки (а также состав эмболического материала после КАС является общепризнанным показателем уязвимости бляшки [Танащян М.М., 2022; Reiter M., 2008]. Основным осложнением, характеризующим активность эндотелиальной дисфункции и паторморфологических процессов, является рестеноз прооперированной артерии. Известны прогностически неблагоприятные факторы, провоцирующие рестеноз стентированной ВСА – сахарный диабет, ожирение, курение, контралатеральный стеноз, артериальная гипертензия и дислипидемия [Bonati L. N., 2018]. Лишь у малой части пациентов, перенесших КАС, после операции отмечается развитие рестеноза и увеличение степени стеноза контралатеральной артерии. Хотя в мире нет данных и особых работ о влиянии проведенной КАС на течение атеросклеротического процесса, в нашей работе было показано общее снижение проатерогенного биомаркерного потенциала после хирургического лечения, что в условиях отсутствия рестеноза и прогрессирования контралатерального поражения можно интерпретировать как однозначное положительное воздействие.

В отдельно выделенной подгруппе пациентов с прогрессированием АС среди больных, получавших консервативную терапию, показано, что большую значимость в этот процесс внесли такие факторы риска, как курение, распространенность АС и его проявления (ишемическая болезнь сердца), отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям и низкая приверженность терапии. Вероятнее всего, наложение низкой приверженности терапии (56% [49,5; 58]) на существующие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, сыграло основную роль для создания идеальных условий прогрессирования АС. В то же время этого нельзя сказать о группе пациентов, перенесших КАС, где приверженность к терапии и изменение образа жизни привели к значимому снижению риска прогрессирования, чего не было показано ранее.

Возникла диссоциация по уровню приверженности терапии между группами длительного и годового проспективного наблюдения после ангиохирургических коррекций. В группе длительного наблюдения, в отличие от годового, выявлена более низкая приверженность к лечению ($66,2 \pm 8,2\%$ против $79,99 \pm 5,33\%$, $p < 0,05$), на фоне чего отмечено возникшее со временем прогрессирование как атеросклеротического процесса, так и возникновение новых сосудистых катастроф. За время наблюдения у 8 пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне стенозированной артерии. Для рациональной оценки эффективности проводимой консервативной терапии необходима уверенность в регулярном приеме пациентом всех назначенных лекарственных средств. Используемые отечественные шкалы показали хорошую воспроизводимость на группах пациентов, перенесших КАС.

Изменение приверженности терапии у пациентов с когнитивными нарушениями и её определение является одной из центральных проблем нынешней неврологии. В исследованных группах, высокая приверженность отмечалась у пациентов годового проспективного наблюдения, перенесших КАС. По результатам проведенного наблюдения не отмечено плохих исходов после проведенного лечения, таких как прогрессирование АС и развития рестеноза, а также развития сосудистых катастроф. Регулярный прием назначенных лекарственных

средств вкупе с остальными факторами привели к положительному результату, чего нельзя сказать о группе принимающих консервативную терапию. При отмеченной низкой приверженности к лечению в данной группе выявлено прогрессирование степени стеноза ВСА. То же можно сказать и о группе длительного наблюдения после проведенного КАС, в которой отмечена более низкая приверженность терапии и развитие сосудистых нарушений за время проспективного наблюдения. Учитывая данные наблюдения, невозможно не отметить значимость приверженности терапии в развитии НМК и прогрессирования АС. Неоднократно показана важность приверженности терапии у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [Коваленко Е. А., 2017].

Маркеры липидного обмена, как одни из самых часто используемых в клинической практике, представляют собой скрининговый метод для определения дальнейшей тактики лечения. В мировых данных неоднократно показано наличие прямой причинно-следственной связи повышения липопротеинов низкой плотности и увеличения риска развития ишемического инсульта [Ginsberg H. N., 2021]. В нашей работе у большинства пациентов не был достигнут целевой уровень фракций общего холестерина. Нами предложена прогностическая шкала оценки индивидуального риска прогрессирования АС, в которую входят: агрегация тромбоцитов с двумя индукторами, различные фракции холестерина, липид-зависимая фосфолипаза А2, липопротеин (а), металлопротеиназы, орозомукоид, остеопротегерин и адипонектин.

В предложенной нами модели прогнозирования риска прогрессирования АС уровень ЛПНП более 2,2 ммоль/л приводил к увеличению риска прогрессирования АС, что еще раз подчеркивает важность коррекции липидограммы. В то же время, гиперхолестеринемия и ее дальнейший контроль не обеспечивает в полной мере индивидуального подхода к пациенту. В нашей работе еще раз показана значимость гиперхолестеринемии, ассоциированной с другими биомаркерами липидного обмена при прогрессировании АС. Так, в группе годового проспективного наблюдения после КАС отмечено достижение целевых цифр и зна-

чимое снижение всех фракций липидного обмена, что соотносилось с отсутствием прогрессирования АС. Согласно литературным данным показана важность достижения стойкого снижения различных фракций холестерина, что подтверждается неуклонно продолжающейся разработкой препаратов для снижения триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [Wang Y., 2022].

Повышение уровня Lp (a) значимо ассоциировано с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Yanai H., 2022]. Однако его снижение существующими препаратами ставится под сомнение, в связи с чем проводятся клинические исследования с таргетной терапией к данной субъединице. Уровень Lp(a) во многом зависит от генетической предрасположенности, в связи с чем на фоне проведения липидснижающей терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и достижения целевых цифр липидограммы, сохраняется остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний, что может касаться и других исследованных нами лабораторных показателей [Kronenberg F., 2022].

Стоит отдельно выделить значимый биомаркер атеропротективного ряда – адипонектин. Известно, что адипонектин может снижать образование реактивных форм кислорода, экспрессию молекулы адгезии и уменьшать апоптоз гладкомышечных клеток, тем самым замедляя прогрессирование АС [Yanai H., 2019]. Во всех обследованных нами группах пациентов с ЦВП продемонстрирована его статистическая значимость и благодаря ROC-анализу был выявлен минимально возможный уровень концентрации данного биомаркера, при которой значительно повышается индивидуальный риск прогрессирования церебрального АС.

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) является гормоноподобным членом семейства FGF, который контролирует метаболические межорганные перекрестные помехи, увеличивая расход энергии за счет метаболизма глюкозы и липидов. Кроме того, FGF21 действует как гормон стресса, индуцируемый стрессом эндоплазматического ретикулума и дисфункцией митохондрий и аутофагией в некоторых тканях. Во многих научных работах ему отводят важную атеропротективную роль [Xiaolong L., 2020], однако в нашей работе данный показатель статистически значимо не изменялся.

Липидзависимая фосфолипаза А2 известна своей проатерогенной направленностью, однако имеется мнение, что ее функция зависит от фракции связанных с ней липидов [Lind L., 2012]. В нашей работе подтверждено её проатерогенное действие, причем статистически значимую роль липидзависимая фосфолипаза А2 продемонстрировала при оценке профиля предикторов при наличии прогрессирования АС.

В нашем исследовании значимость малой субъединицы ЛПНП для прогрессирования АС оказалась сильно ограничена и, по-видимому, существенно повышается только при сопутствующем сахарном диабете 2 типа, что было показано в работе Быковской М.А. [2021].

К сегодняшнему дню описаны значительные факты биомаркерной сопряженности и прогрессирования церебрального АС как со стороны показателей гемореологии и гемостаза, так и со стороны маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Известны гемореологические и гемостазиологические изменения при каротидном атеросклерозе [Raskurazhev A. A., 2022], возможности их диагностики, а также подходы к коррекции [Sorop O., 2021]. Отмеченный более высокий изначальный уровень агрегации тромбоцитов и фибриногена у пациентов с прогрессированием АС в нашей работе еще раз подчеркивает необходимость динамического наблюдения за данными показателями. Пациенты, перенесшие КАС, в проспективном наблюдении имели лучшие значения данных показателей. Причем явно отмечена тенденция к их последующей нормализации при дальнейшем длительном наблюдении ($p < 0,001$).

Человеческая металлопротеаза ADAMTS-13 способна замедлять процесс образования тромба и расщеплять фактор фон Виллебранда, тем самым предотвращать микроциркуляторные тромбозы [Santamaria S., 2020]. В нашем исследовании при длительном наблюдении этот показатель статистически значимо повышается, что говорит о качественном изменении характеристик гемореологии и гемостаза после проведенного ангиохирургического вмешательства. Снижение протромботического состояния крови за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и фибриногена после проведенного КАС, а также незначимого повышения t-

РА – важного элемента антитромбогенной эндотелиальной активности, может являться в том числе и результатом липидснижающей и двойной антиагрегантной терапии после проведенного ангиоремоделирующего лечения. При ингибировании фибринолиза и повышении концентрации РАІ-1 значительно повышается риск тромбозов. В нашей работе отмечается незначительное снижение РАІ-1 с 37,39 ед/мл [33,71; 41,07] до 34,85 ед/мл [31,85; 37,84] ($p=0,06$) после перенесенного КАС, роль которого неоднократно продемонстрирована в работах по изучению прогрессирования АС [Vaughan D. E., 2005].

Снижение агрегации тромбоцитов, вероятно обусловлено также и повышением NO в результате активации сосудистой стенки» вследствие стентирования. NO является значимым сосудорасширяющим агентом и снижает не только агрегацию тромбоцитов. В спектр его действий входит и замедление адгезии моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток [Раскуражев А. А., 2015].

Активность системы оксида азота в целом оказывает значимое положительное влияние на сосудистую стенку и состояние гемореологии [Соловьева Э. Ю., 2019]. Её истощение приводит к ухудшению гемореологических показателей, что соотносится с нашими данными при сравнении пациентов, перенесших КАС годового и длительного наблюдения. В группе пациентов, получавших только консервативную терапию, отмечена разница показателей этой системы. У пациентов с отмеченным прогрессированием АС выявлены худшие значения системы оксида азота, что вероятно и приводило к нарушениям системы гемореологии и гемостаза.

В качестве одного из благоприятных признаков отсутствия прогрессирования АС можно считать выявленное в нашей работе снижение VEGF-A. При его значимом повышении принято говорить о неоваскулогенезе, который способствует дестабилизации и прогрессированию атеросклеротической бляшки [Евдокименко А. Н., 2022]. Отмеченное статистически значимое снижение фактора роста эндотелия с 137,5 [59,3; 280,1] до 114,3 [68; 156,5] ($p=0,016$) после перенесен-

ной ангиореконструкции можно расценить как следствие увеличения гиперэхогенности атеросклеротических бляшек и отсутствия неоангиогенеза, который в свою очередь вызывает деструкцию бляшки и возникновение сосудистого события. Обратная картина наблюдается у пациентов с отмеченным прогрессирующим АС. Без значительной морфологической разницы атеросклеротического поражения, отмечено значительное повышение фактора роста эндотелия, не приводящее к дестабилизации бляшки, но способствующее прогрессированию АС. При длительном наблюдении после КАС не отмечено достоверной разницы в активности фактора роста эндотелия, и учитывая отсутствие позднего рестеноза после проведенного реконструктивного лечения, вероятно является хорошим прогностическим критерием и может использоваться для оценки риска развития рестеноза и прогрессирования АС [Bonati L. H., 2018].

Важный вклад в прогрессирование каротидного АС принадлежит воспалительному пулу биомаркеров. На поздних стадиях АС большое количество воспалительных цитокинов инфильтрируют стенку сосуда, разрушая коллагеновые волокна во внеклеточном матриксе бляшки, что приводит к разрыву бляшки, кровотечению и тромбозу [Liu Y., 2008]. В нашей работе показано увеличение показателей воспаления при наличии прогрессирования АС, однако при проведении ангиовизуализирующего исследования не было обнаружено значимого структурного изменения атеросклеротической бляшки, несмотря на произошедшие эпизоды НМК во время проспективного наблюдения.

Относительно новый и малоизученный в ангионеврологии биомаркер крови остеопротегерин представляют собой физиологически мощный ингибитор остеокластогенеза и кальцификации сосудов. Повышенная концентрация и наличие корреляции с кальцифицированной бляшкой может свидетельствовать о значимом влиянии на ее обызвествление и использоваться как предиктор этого процесса. И наоборот, в случае снижения концентрации остеопротегерина можно говорить о менее стабильной бляшке и использовать как ориентир для выработки дальнейшей тактики ведения пациентов с вероятным решением вопроса о повышении дозы статинов для стабилизации и уменьшении прогрессирования АС

[Kwon A., 2016]. При исследовании данного показателя в группе с прогрессирующим АС отмечалась похожая тенденция корреляций, но изначально был выявлен более высокий уровень активности данного показателя, что позволяет предположить наличие у него проатерогенных свойств.

Изменение морфологических признаков каротидного АС, коррелировавших с остеопротегерином, соотносится с единичными данными мировой литературы [Nagy B., 2016]. Интересен полученный нами факт, что через год (после проведенного ангиореконструктивного вмешательства и медикаментозного лечения) концентрация остеопротегерина снизилась, причем кальцификация атеросклеротических бляшек повысилась. Отчасти такое изменение концентрации можно объяснить проведением баллонной ангиопластики со стентированием. Распространенные и обширные атеросклеротические бляшки действуют как постоянно продуцирующие источники медиаторов воспаления, поступающих прямо в кровоток и ускоряющих дальнейшую дестабилизацию других атеросклеротических бляшек и прогрессирующее АС [Kadoglou N. P. E., 2010]. Таким образом, стентирование сонных артерий не только снижает уровень протромбогенных и деструктивных биомаркеров за счет разрушения атеросклеротических бляшек на стороне вмешательства, но и стабилизирует прогрессирующее контрлатерального стеноза ВСА, благодаря уменьшению продукции вышеуказанных маркеров и их системной циркуляции. Однако при длительном наблюдении уровень остеопротегерина увеличился.

Орозомукоид участвует в противовоспалительных, иммуномодулирующих и ангиогенных путях. Продуцируемый эндотелиальными клетками, он индуцирует ангиогенез и усиливает миграцию эндотелиальных клеток и образование капиллярных трубок. По литературным данным повышение орозомукоида в плазме крови связано с ишемической болезнью сердца и инсультом, а также с АС сонных артерий [Aviv H., 2001]. Выявленные в нашей работе корреляции орозомукоида с провоспалительными маркерами (в частности, IL-1 и IL-6), а также его ассоциация со снижением такого значимого атеропротективного фак-

тора как адипонектин через один год после КАС, подтверждают ранее определенные клиничко-лабораторные связи орозомукоида с атерогенезом. У пациентов при проспективном наблюдении прогрессирование АС было ассоциировано с более высокими цифрами орозомукоида и менее низкими адипонектина. Развившиеся сосудистые события за время наблюдения соотносились с повышением концентрации таких основных биомаркеров воспаления как интерлейкины и металлопротеиназы.

В полученных нами результатах важно отметить повышение через 1 год после КАС уровней MMP-1 и MMP-9, которые секретируются многими типами клеток, включая макрофаги [Zhu Y., 2018]. Считается, что они опосредуют прогрессирование стабильных атеросклеротических бляшек до нестабильного уровня. Имеются данные о значительном повышении MMP после хирургического вмешательства на сонных артериях, однако период наблюдения составлял менее недели [Nagy B., 2016]. Повышенный уровень MMP, вероятно, сохраняется из-за воспаления в месте имплантации стента, что нельзя оставить без внимания и может рассматриваться как один из значимых предикторов прогрессирования АС, но это предположение, безусловно, нуждается в дальнейшем исследовании. При длительном наблюдении, также как и у других биомаркеров воспаления, деградации внеклеточного матрикса и ассоциированных с атерогенезом увеличивается концентрация последних и учитывая полученные нами данные о перестройке проатерогенного паттерна после проведенной ангиореконструкции в атеропротективный, вероятно можно говорить о его обратном варианте, несмотря на проводимое лечение.

Представитель циркулирующих секреторных белков хромогранин А, высвобождаемый нейроэндокринной системой, может регулировать тонус сосудов и ангиогенез. Он является предшественником нескольких функциональных пептидов, включая катестатин, вазостатин-1, вазостатин-2, оказывающих ангиопротективное действие и подавлять вазоконстрикцию сосуда. Помимо всего прочего, этот биомаркер может модулировать адгезию гладкомышечных клеток и

фибробластов, а также белков, участвующих во внеклеточном матриксе и межклеточной адгезии эндотелия [Mazza R., 2008]. В то же время, имеются данные и о его проатерогенной роли [Watanabe T., 2021]. Однако, учитывая, что в нашем исследовании у пациентов после КАС через 1 год определялось статистически значимое повышение хромогранина А, можно считать (при отсутствии данных за прогрессирование АС за это же время) это косвенным подтверждением его атеропротективной роли. Помимо прочего, в группе пациентов с прогрессированием АС выявлена отчетливая разница концентрации данного показателя в меньшую сторону по сравнению с пациентами, у которых не было отмечено прогрессирования.

Выявленная предиктивная ценность достоверно различных биомаркеров представляет возможность построения серологической модели (шкалы) оценки риска прогрессирования АС. Вероятное использование данной модели может позволить дополнить существующий подход к лечению и профилактике основной причины мозговых сосудистых событий и персонифицировать назначение антиагрегантной и липидснижающей терапии, в том числе для достижения целевых значений показателей липидного обмена. Всесторонняя оценка биомаркерного профиля у пациентов с атеросклеротическим поражением церебральных артерий преобразила взгляд на наличие различных показателей для оценки атерогенеза и их ассоциаций. Выявленный явный проатерогенный паттерн и его сдвиг после ангиореконструктивного вмешательства показывает многогранность и сложность процессов развития атеросклероза в целом. Вероятное воздействие на один определённый показатель как цель для таргетной терапии может снизить частоту развития острых сосудистых нарушений. Однако, учитывая полученные данные, этого может оказаться недостаточно как для прерывания патологического каскада биохимических реакций и полного нивелирования прогрессирования АС, так и для профилактики его развития.

Таким образом, проведенная работа позволила оценить различные варианты течения церебрального атеросклероза у пациентов с поражением внут-

ренной сонной артерии, в том числе, после каротидной ангиопластики со стентированием и описать клинико-биомаркерный профиль. Созданная на этой основе биомаркерная шкала прогнозирования индивидуального риска прогрессирования церебрального атеросклероза позволяет сформировать персонифицированный подход к диагностике и лечению пациентов с подобной цереброваскулярной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Уточнена роль приверженности лечению как одного из основных факторов риска прогрессирования церебрального атеросклероза. Так, неудовлетворительная приверженность 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 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 и 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 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 персонализированного 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 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Экстракраниальные (брахиоцефальные) артерии. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2012.
2. Богданова А. А. Факторы прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста / А. А. Богданова и др. // Клиницист. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 48–57.
3. Быковская М. А. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа / М. А. Быковская и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – №. 2. – С. 80–86.
4. Глотова Н. А. Гематовазальные взаимодействия у больных со стенозирующим поражением внутренней сонной артерии / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.13. Москва, 2009.
5. Дон Е. С. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е. С. Дон и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – №. 1. – С. 52–59.
6. Евдокименко А. Н. Особенности регуляции ангиогенеза в атеросклеротических бляшках каротидного синуса на поздних стадиях развития атеросклероза / А. Н. Евдокименко и др. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2022. – Т. 108. – №. 5. – С. 649–666.
7. Евдокименко А. Н. Оценка неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса с помощью контраст-усиленного УЗИ / А. Н. Евдокименко и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №. 4. – С. 25–33.

8. Евдокимова Т. П. Когнитивные функции после операций на внутренних сонных артериях / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.11. Москва, 2014.
9. Коваленко Е. А. Факторы, влияющие на приверженность пациентов к длительной терапии после инсульта / Е. А. Коваленко // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23. – №. 5–6. – С. 51–59.
10. Конради А. О. Значение приверженности терапии в лечении кардиологических заболеваний / А. О. Конради // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 4. – С. 8–9.
11. Лукина Ю. В. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – №. 1. – С. 91–95.
12. Максюткина Л. Н. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.11. Москва, 2013.
13. Медведев Р. Б. Структурные особенности атеросклеротических бляшек каротидного синуса и их предполагаемая роль в возникновении ишемических изменений головного мозга после каротидной эндартерэктомии / Медведев Р. Б. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. Т. 22. № Приложение. С. 233-233.
14. Нелидова А. В. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдаленном периоде сосудистого события / А. В. Нелидова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4. – С. 364.
15. Николаев Н. А. Доказательная гипертензиология: количественная оценка результата антигипертензивной терапии. – 2008.
16. Николаев Н. А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н. А. Николаев, Ю.П. Скирденко // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. Т. 1. № 27. С. 74–78.
17. Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танашян М. М. Инсульт: пошаговая инструкция. – М. – 2019.

18. Пирадов М. А., Танашян М. М., Максимова М. Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. – М. – 2018.
19. Раскуражев А. А. Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.11. Москва, 2015.
20. Сарычева А. А. Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертензии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза? // А. А. Сарычева, Д. В. Небиеридзе, Т. В. Камышова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 5. – С. 602–608.
21. Соловьева Э. Ю. Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде инсульта / Э. Ю. Соловьева и др. // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – №. 22. – С. 560–562.
22. Соловьева Э. Ю. Диагностические маркеры ранней фазы острого нарушения мозгового кровообращения у лиц с КТ-негативными данными инфаркта / Э. Ю. Соловьева и др. // Терапия. – 2020. – №. 3. – С. 27–32.
23. Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М. – 2005.
24. Танашян М. М. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М. М. Танашян и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – №. 3. – С. 20–25.
25. Танашян М. М. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты / М. М. Танашян и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7. – №. 4. – С. 4–9.

26. Танащян М. М. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации / М. М. Танащян и др. // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №. 1. – С. 14–24.
27. Танащян М. М., Медведев Р.Б., Гемджян Э.Г. и др. «Способ прогнозирования состава эмболического материала в системе дистальной противоэмболической защиты мозга после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием внутренней сонной артерии». Патент РФ № 2786477 на изобретение, 2022.
28. Федин А. И. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий / А. И. Федин и др. // Лечебное дело. – 2018. – №. 1. – С. 66–71.
29. Чесникова А. И. Оценка степени прогрессирования атеросклероза коронарных артерий у пациентов с пятилетним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности терапии статинами / А. И. Чесникова, В. А. Сафроненко, А. В. Хрипун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8. – №. 6. – С. 772–776.
30. Чечеткин А. О. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях / А. О. Чечеткин и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 47–54.
31. Щербак С. Г. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / С. Г. Щербак и др. // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 1. – №. 2. – С. 60–76.
32. Abela G. S. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation / G. S. Abela // Journal of clinical lipidology. – 2010. – Т. 4. – №. 3. – P. 156–164.
33. Adherence to long-term therapies: evidence for action // World Health Organization, 2019.

34. Agirbasli M. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease / M. Agirbasli et al. // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2011. – T. 18. – №. 6. – C. 803–809.
35. Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease / M. Agirbasli // *International journal of clinical practice*. – 2005. – T. 59. – №. 1. – C. 102–106.
36. Alessi M. C. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences / M. C. Alessi, I. Juhan-Vague // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2006. – T. 26. – №. 10. – C. 2200–2207.
37. Altinbas A. Periprocedural hemodynamic depression is associated with a higher number of new ischemic brain lesions after stenting in the International Carotid Stenting Study-MRI Substudy / A. Altinbas et al. // *Stroke*. – 2014. – T. 45. – №. 1. – P. 146–151.
38. Aubert R. E. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? / R. E. Aubert et al. // *The American journal of managed care*. – 2010. – T. 16. – №. 6. – P. 459–466.
39. Aviv H. Age dependent aneuploidy and telomere length of the human vascular endothelium / H. Aviv et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – T. 159. – №. 2. – C. 281–287.
40. Bennett B. J. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice / B. J. Bennett et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2006. – T. 26. – №. 9. – P. 2117–2124.
41. Berntsson J. Orosomucoid, carotid plaque, and incidence of stroke // J. Berntsson et al. // *stroke*. – 2016. – T. 47. – №. 7. – P. 1858–1863.
42. Bezsonov E. E. Immunopathology of atherosclerosis and related diseases: focus on molecular biology / E. E. Bezsonov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – T. 22. – №. 8. – P. 4080.

43. Bonati L. H. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial / L. H. Bonati et al. // *The Lancet Neurology*. – 2018. – T. 17. – №. 7. – C. 587–596.
44. Borin L. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis / L. Borin et al. // *Nature*. – 1998. – T. 394. – №. 6696. – C. 894–897.
45. Boursin P. Semantics, epidemiology and semiology of stroke / P. Boursin et al. // *Soins; la revue de référence infirmière*. – 2018. – T. 63. – №. 828. – P. 24–27.
46. Boyle J. J. Tumor necrosis factor- α promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms / J. J. Boyle, P. L. Weissberg, M. R. Bennett // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2003. – T. 23. – №. 9. – P. 1553–1558.
47. Broderick J. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks / J. Broderick et al. // *Stroke*. – 1998. – T. 29. – №. 2. – P. 415–421.
48. Brott T. G. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis / T. G. Brott et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – T. 363. – №. 1. – P. 11–23.
49. Cao Y. Plasma osteoprotegerin correlates with stroke severity and the occurrence of microembolic signals in patients with acute ischemic stroke / Y. Cao et al. // *Disease Markers*. – 2019. – T. 2019.
50. Carotid atherosclerosis evolution when targeting a low-density lipoprotein cholesterol concentration < 70 mg/dL after an ischemic stroke of atherosclerotic origin / P. Amarenco et al. // *Circulation*. – 2020. – T. 142. – №. 8. – P. 748–757.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults – United States, 1999 // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2001. – T. 50. – №. 7. – P. 120–125.

52. Cesari M. Determinants of plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1: A study of normotensive twins / M. Cesari et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1999. – T. 19. – №. 2. – C. 316–320.
53. Chistiakov D. A. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov // *Cardiology in review*. – 2013. – T. 21. – №. 6. – P. 270–288.
54. Chiu J. J. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives / J. J. Chiu, S. Chien // *Physiological reviews*. – 2011. – T. 91. – №. 1. – P. 327–387.
55. Cismaru G. Ultrasound methods in the evaluation of atherosclerosis: From pathophysiology to clinic / G. Cismaru, T. Serban, F. Tirpe // *Biomedicines*. – 2021. – T. 9. – №. 4. – P. 418.
56. Di Lorenzo A. eNOS-derived nitric oxide regulates endothelial barrier function through VE-cadherin and Rho GTPases / A. Di Lorenzo et al. // *Journal of cell science*. – 2013. – T. 126. – №. 24. – C. 5541–5552.
57. Diers A. R. Nitrosative stress and redox-cycling agents synergize to cause mitochondrial dysfunction and cell death in endothelial cells / A. R. Diers, K. A. Broniowska, N. Hogg // *Redox biology*. – 2013. – T. 1. – №. 1. – C. 1–7.
58. Donahue M. J. Consensus statement on current and emerging methods for the diagnosis and evaluation of cerebrovascular disease / M. J. Donahue et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2018. – T. 38. – №. 9. – P. 1391–1417.
59. Durand M. K. V. Plasminogen activator inhibitor-1 and tumour growth, invasion, and metastasis / M. K. V. Durand et al. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2004. – T. 91. – №. 03. – C. 438–449.
60. Elkind M. S. V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent stroke / M. S. Elkind V. et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2009. – T. 27. – №. 1. – P. 42–50.

61. Fassbender K. Circulating selectin-and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke / K. Fassbender et al. // *Stroke*. – 1995. – T. 26. – №. 8. – C. 1361–1364.
62. Feigin V. L. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022/ Feigin V. L. et al. // *International Journal of Stroke*. – 2022. – T. 17. – №. 1. – C. 18-29.
63. Freedman J. E. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene / J. E. Freedman et al. // *Circulation research*. – 1999. – T. 84. – №. 12. – C. 1416–1421.
64. Georgakis M. K. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and risk of stroke: meta-analysis of population-based studies involving 17 180 individuals / M. K. Georgakis et al. // *Circulation research*. – 2019. – T. 125. – №. 8. – P. 773–782.
65. Ginsberg H. N. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society / H. N. Ginsberg et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – T. 42. – №. 47. – C. 4791–4806.
66. Gofman J. W. Blood lipids and human atherosclerosis / J. W. Gofman et al. // *Circulation*. – 1952. – T. 5. – №. 1. – P. 119–134.
67. Gomez Sandoval Y. H. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence / Y. H. Gomez Sandoval, M. Braganza, S. Daskalopoulou // *Current pharmaceutical design*. – 2011. – T. 17. – №. 33. – P. 3669–3689.
68. Guo Z. Y. Specific matrix metalloproteinases and calcification factors are associated with the vulnerability of human carotid plaque / Z. Y. Guo et al. // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – T. 16. – №. 3. – P. 2071–2079.
69. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. – 2008. – T. 117. – №. 4. – P. e25-e146.

70. Hindy, G. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study / G. Hindy et al. // *Stroke*. – 2018. – T. 49. – №. 4. – P. 820–827.
71. Hirt L. S. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis / L. S. Hirt // *Stroke*. – 2014. – T. 45. – №. 3. – P. 702–706.
72. Hobson R. W. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase / R. W. Hobson et al. // *Journal of vascular surgery*. – 2004. – T. 40. – №. 6. – P. 1106–1111.
73. Hobson R. W. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis / R. W. Hobson et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – T. 328. – №. 4. – P. 221–227.
74. Hong X. W. Lipoprotein (a) as a predictor of early stroke recurrence in acute ischemic stroke / X. W. Hong et al. // *Molecular Neurobiology*. – 2018. – T. 55. – P. 718–726.
75. Iemolo F. The prognostic value of biomarkers in stroke / F. Iemolo et al. // *Immunity & Ageing*. – 2016. – T. 13. – №. 1. – P. 1–6.
76. Ignatowski A. Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen / A. Ignatowski // *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. – 1909. – T. 198. – №. 2. – S. 248–270.
77. International Carotid Stenting Study investigators et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2010. – T. 375. – №. 9719. – P. 985–997.
78. Jeon S. B. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis / S. B. Jeon et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – T. 223. – №. 2. – P. 442–447.

79. Juhan-Vague I. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients—relationship with plasma insulin / I. Juhan-Vague et al. // *Thrombosis and haemostasis*. – 1989. – T. 61. – №. 03. – C. 370–373.
80. Kadoglou N. P. E. Beneficial changes of serum calcification markers and contralateral carotid plaques echogenicity after combined carotid artery stenting plus intensive lipid-lowering therapy in patients with bilateral carotid stenosis / N. P. E. Kadoglou et al. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2010. – T. 39. – №. 3. – C. 258–265.
81. Kadoglou N. P. E. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability / N. P. E. Kadoglou et al. // *Journal of vascular surgery*. – 2008. – T. 47. – №. 1. – P. 55–62.
82. Kakkos S. K. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis / S. K. Kakkos et al. // *Journal of vascular surgery*. – 2014. – T. 59. – №. 4. – P. 956–967. e1.
83. Katakami N. Clinical utility of carotid ultrasonography: application for the management of patients with diabetes / N. Katakami, T. Matsuoka, I. Shimomura // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2019. – T. 10. – №. 4. – C. 883–898.
84. Kronenberg F. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg et al. // *European heart journal*. – 2022. – T. 43. – №. 39. – P. 3925–3946.
85. Kwon A. Serum osteoprotegerin is associated with calcified carotid plaque: a strobe-compliant observational study / A. Kwon et al. // *Medicine*. – 2016. – T. 95. – №. 15.
86. Kwon S. P. Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging / S. P. Kwon et al. // *Biomaterials*. – 2018. – T. 150. – C. 125–136.
87. Leiherer A. High betatrophin in coronary patients protects from cardiovascular events / A. Leiherer et al. // *Atherosclerosis*. – 2020. – T. 293. – P. 62–68.

88. Lapedda A. J. Proteomic analysis of plasma-purified VLDL, LDL, and HDL fractions from atherosclerotic patients undergoing carotid endarterectomy: identification of serum amyloid A as a potential marker / A. J. Lapedda et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2013. – T. 2013.
89. Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby et al. // *Journal of the American college of cardiology*. – 2009. – T. 54. – №. 23. – C. 2129–2138.
90. Lijnen H. R. On the role of plasminogen activator inhibitor-1 in adipose tissue development and insulin resistance in mice / H. R. Lijnen et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – T. 3. – №. 6. – C. 1174–1179.
91. Lind L. Circulating levels of secretory-and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality / L. Lind et al. // *European heart journal*. – 2012. – T. 33. – №. 23. – C. 2946–2954.
92. Liu P. H. Differential risks of stroke in pharmacotherapy on uncomplicated hypertensive patients? / P. H. Liu, F. C. Hu, J. D. Wang // *Journal of hypertension*. – 2009. – T. 27. – №. 1. – P. 174–180.
93. Liu Y. TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target / Y. Liu et al. // *Medical Hypotheses*. – 2008. – T. 70. – №. 2. – C. 314–316.
94. Luo W. P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency leads to cytokine resistance and protection against atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice / W. Luo et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – T. 220. – №. 1. – P. 110–117.
95. Ma Y. Q. P-selectin binding to P-selectin glycoprotein ligand-1 induces an intermediate state of $\alpha M\beta 2$ activation and acts cooperatively with extracellular stimuli to support maximal adhesion of human neutrophils / Y. Q. Ma, E. F. Plow, J. G. Geng // *Blood*. – 2004. – T. 104. – №. 8. – P. 2549–2556.
96. Ma Z. Clinical utility of the inflammatory factors combined with lipid markers in the diagnostic and prognostic assessment of ischemic stroke: based on logistic regression models / Z. Ma et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – T. 29. – №. 4. – P. 104653.

97. Mahata S. K. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation / S. K. Mahata, F. Corti // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2019. – T. 1455. – №. 1. – P. 34–58.
98. Marchand F. Über Atherosclerosis. Verhandlungen der Kongresse für Innere Medizin. 21. Kongreß. – 1904.
99. Martinez E. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis / E. Martinez, J. Martorell, V. Rimbau // *Journal of Vascular Surgery*. – 2020. – T. 71. – №. 1. – P. 329–341.
100. Mazza R. Catestatin (chromogranin A344–364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart / R. Mazza et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – T. 295. – №. 1. – C. H113-H122.
101. Mérei Á. Comparison of the perioperative time courses of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitor (TIMP-1) during carotid artery stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA) / Á. Mérei et al. // *BMC neurology*. – 2018. – T. 18. – №. 1. – C. 1–7.
102. Mestas J. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis / J. Mestas, K. Ley et al. // *Trends in cardiovascular medicine*. – 2008. – T. 18. – №. 6. – P. 228–232.
103. Miczke A. Adiponectin-a New Element in Pathogenesis of Insulin Resistance and Atherosclerosis / A. Miczke, W. Bryl, D. Pupek-Musialik // *Arterial Hypertension*. – 2002. – T. 6. – №. 3. – P. 229–238.
104. Murphy A. J. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocytes, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice / A. J. Murphy et al. // *The Journal of clinical investigation*. – 2011. – T. 121. – №. 10. – P. 4138–4149.
105. Nagy B. Perioperative time course of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), its tissue inhibitor TIMP-1 & S100B protein in carotid surgery / B. Nagy et al. // *The Indian journal of medical research*. – 2016. – T. 143. – №. 2. – P. 220.

106. Ong C.T. Progression of mild to moderate stenosis in the internal carotid arteries of patients with ischemic stroke / C.T. Ong et al. // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – T. 9. – P. 1043.
107. Pandolfi A. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects / F. Pandolfi et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2001. – T. 21. – №. 8. – C. 1378–1382.
108. Partovi S. Contrast-enhanced ultrasound for assessing carotid atherosclerotic plaque lesions / S. Partovi et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2012. – T. 198. – №. 1. – P. W13-W19.
109. Pourcet B. Alternative macrophages in atherosclerosis: not always protective! / B. Pourcet et al. // *The Journal of clinical investigation*. – 2018. – T. 128. – №. 3. – P. 910–912.
110. Puig N. Search for reliable circulating biomarkers to predict carotid plaque vulnerability / N. Puig et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – T. 21. – №. 21. – P. 8236.
111. Radak D. Should we be concerned about the inflammatory response to endovascular procedures? / D. Radak et al. // *Current Vascular Pharmacology*. – 2017. – T. 15. – №. 3. – P. 230–237.
112. Raskurazhev A. A. MicroRNA and hemostasis profile of carotid atherosclerosis / A. A. Raskurazhev et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – T. 23. – №. 18. – C. 10974.
113. Reiter M. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients / M. Reiter et al. // *Radiology*. – 2008. – T. 248. – №. 3. – C. 1050–1055.
114. Richardson J. D. Carotid endarterectomy in the elderly population: a statewide experience / J. D. Richardson, K. A. Main // *Journal of vascular surgery*. – 1989. – T. 9. – №. 1. – P. 65–73.
115. Richardson P. D. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques / P. D. Richardson, M. J. Davies, G. V. R. Born // *The Lancet*. – 1989. – T. 334. – №. 8669. – C. 941–944.

116. Ridker P. M. Anticytokine agents: targeting interleukin signaling pathways for the treatment of atherothrombosis / P. M. Ridker et al. // *Circulation research*. – 2019. – T. 124. – №. 3. – P. 437–450.
117. Ridker P. M. JUPITER Trial Study Group: Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P. M. Ridker et al. // *Lancet*. – 2009. – T. 373. – №. 9670. – P. 1175–1–82.
118. Rijken D. C. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system / D. C. Rijken, H. R. Lijnen // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2009. – T. 7. – №. 1. – C. 4–13.
119. Saksi J. Gene expression differences between stroke-associated and asymptomatic carotid plaques / J. Saksi et al. // *Journal of molecular medicine*. – 2011. – T. 89. – P. 1015–1026.
120. Santamaria S., de Groot R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease / S. Santamaria, R. de Groot // *Open Biology*. – 2020. – T. 10. – №. 12. – C. 200333.
121. Schinkel A. F. L. Contrast-enhanced ultrasound: clinical applications in patients with atherosclerosis / A. F. L. Schinkel, M. Kaspar, D. Staub // *The international journal of cardiovascular imaging*. – 2016. – T. 32. – P. 35–48.
122. Schneiderman J. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries / J. Schneiderman et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1992. – T. 89. – №. 15. – C. 6998–7002.
123. Sorop O. Endothelial dysfunction, atherosclerosis, and increase of von Willebrand factor and Factor VIII: a randomized controlled trial in swine / O. Sorop et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – T. 121. – №. 05. – C. 676–686.
124. SPACE Collaborative Group et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial // *The Lancet*. – 2006. – T. 368. – №. 9543. – P. 1239–1247.

125. Stewart L. K. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein / Stewart L. K. et al. // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2007. – T. 39. – №. 10. – P. 1714–1719.
126. Tabas I. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications / I. Tabas, K. J. Williams, J. Borén // *Circulation*. – 2007. – T. 116. – №. 16. – C. 1832–1844.
127. Tetteroo E. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease / E. Tetteroo et al. // *The Lancet*. – 1998. – T. 351. – №. 9110. – C. 1153–1159.
128. Thøgersen A. M. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor / A.M. Thøgersen et al. // *Circulation*. – 1998. – T. 98. – №. 21. – C. 2241–2247.
129. Thrift A. G. Global stroke statistics. *Int J* / A. G. Thrift, T. Thayabaranathan, G. Howard et al. // *Stroke*. – 2017. – T. 12. – №. 1. – P. 13.
130. Tirschwell D. L. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups / D. L. Tirschwell et al. // *Neurology*. – 2004. – T. 63. – №. 10. – P. 1868–1875.
131. Tiwari A. Multi-Scale Imaging of Vascular Pathologies in Cardiovascular Disease / A. Tiwari et al. // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – T. 8. – C. 754369.
132. Tsantes A. E. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk / A. E. Tsantes et al. // *Thrombosis research*. – 2008. – T. 122. – №. 6. – C. 736–742.
133. Tuttolomondo A. Inflammation in ischemic stroke subtypes / A. Tuttolomondo et al. // *Current pharmaceutical design*. – 2012. – T. 18. – №. 28. – P. 4289–4310.

134. Twine C. P. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases / C. P. Twine et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2023. – T. 65. – №. 5. – P. 627–689.
135. Varela L. M. Changes in high-density lipoproteins related to outcomes in patients with acute stroke / L. M. Varela et al. // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – T. 9. – №. 7. – P. 2269.
136. Vaughan D. E. PAI-1 and atherothrombosis / D. E. Vaughan // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2005. – T. 3. – №. 8. – C. 1879–1883.
137. Veerman K. M. PSGL-1 regulates the migration and proliferation of CD8+ T cells under homeostatic conditions / K. M. Veerman et al. // *The Journal of Immunology.* – 2012. – T. 188. – №. 4. – P. 1638–1646.
138. Vik A. Serum osteoprotegerin is inversely associated with carotid plaque echogenicity in humans / A. Vik et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – T. 191. – №. 1. – P. 128–134.
139. Vlachopoulos C. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. – T. 241. – №. 2. – C. 507–532.
140. Wang J. Carotid stenting versus endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis / J. Wang et al. // *Stroke.* – 2022. – T. 53. – №. 10. – P. 3047–3054.
141. Wang Y. Identification markers of carotid vulnerable plaques: an update / Y. Wang et al. // *Biomolecules.* – 2022. – T. 12. – №. 9. – C. 1192.
142. Watanabe T. The emerging roles of chromogranins and derived polypeptides in atherosclerosis, diabetes, and coronary heart disease / T. Watanabe // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – T. 22. – №. 11. – C. 6118.
143. Welsh P. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke / P. Welsh et al. // *Stroke.* – 2008. – T. 39. – №. 8. – P. 2226–2230.

144. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. // *European heart journal*. – 2018. – T. 39. – №. 33. – C. 3021–3104.
145. Xiaolong L. FGF21 induces autophagy-mediated cholesterol efflux to inhibit atherogenesis via RACK1 up-regulation / L. Xiaolong et al. // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2020. – T. 24. – №. 9. – C. 4992–5006.
146. Yanai H. Atherogenic lipoproteins for the statin residual cardiovascular disease risk / H. Yanai et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – T. 23. – №. 21. – C. 13499.
147. Yanai H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives / H. Yanai, H. Yoshida // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – T. 20. – №. 5. – C. 1190.
148. Yasar Yildiz S. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1 / S. Yasar Yildiz et al. // *The scientific world journal*. – 2014. – T. 2014.
149. Yeh P. S. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic stroke: a prospective cohort study / P. S. Yeh et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – T. 228. – №. 2. – P. 472–477.
150. Younis G. A. Predictors of carotid stent restenosis / G. A. Younis et al. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2007. – T. 69. – №. 5. – P. 673–682.
151. Zeiler S.R. Paradoxical motor recovery from a first stroke after induction of a second stroke: reopening a postischemic sensitive period / S.R. Zeiler et al. // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2016. – T. 30. – №. 8. – C. 794–800.
152. Zhang C. E. Metabolic syndrome relates to lacunar stroke without white matter lesions: a study in first-ever lacunar stroke patients / C. E. Zhang et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2010. – T. 29. – №. 5. – C. 503–507.

153. Zhang Q. Achieving low density lipoprotein-cholesterol < 70 mg/dL may be associated with a trend of reduced progression of carotid artery atherosclerosis in ischemic stroke patients / Q. Zhang et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 2017. – T. 378. – P. 26–29.
154. Zhong C. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke / C. Zhong et al. // *Neurology*. – 2017. – T. 89. – №. 8. – P. 805–812.
155. Zhu W. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention / W. Zhu et al. // *Clinical Science*. – 2008. – T. 114. – №. 5. – P. 361–374.
156. Zhu Y. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation / Y. Zhu et al. // *Biomolecules*. – 2018. – T. 8. – №. 3. – C. 80.
157. Zielińska-Turek J. MMP-9, TIMP-1 and S100B protein as markers of ischemic stroke in patients after carotid artery endarterectomy / J. Zielińska-Turek et al. // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2022. – T. 50. – №. 297. – C. 177–182.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

158. 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.
159. Танащян М. М. Динамика когнитивных функций после ангиореconstructивных 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.
160. 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.
161. Сеницын И. А. Стентирование внутренней сонной артерии: вариабельность результатов ангиореconstructивных 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.
162. 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.
163. 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.

164. 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., Чечеткин 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.
165. Мазур А. С. Роль асимметричного диметиларгинина (АДМА) в патогенезе церебрального атеросклероза / Мазур А. С., Аннушкин В. А., Синицын И. А., Раскуражев А. А., Шабалина А. А. // *Материалы Российского форума по тромбозу гемостазу совместно с 11-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии.* – Москва, 2022. – С. 112–112.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. Antonova K. Visceral adipose tissue and hemostasis in patients with cerebrovascular diseases / Antonova K., Lagoda O., Shabalina A., Raskurazhev A., Kuznetsova P., Annushkin V., 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.

170. 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.