

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ УЛЬТРАЗВУКОВЫМИ ФЕНОТИПАМИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.В. Генкель, А.О. Салашенко, О.А. Алексеева, И.И. Шапошник, В.А. Сумеркина, К.В. Никушкина, Т.И. Никонова, Л.Р. Торопова, Е.И. Ильиных

*ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64*

Цель исследования: изучить клинико-функциональные и биохимические особенности пациентов с различной ультразвуковой картиной каротидного атеросклероза. **Материал и методы.** В исследование включены 96 пациентов с гипертонической болезнью, 55 мужчин и 41 женщина (средний возраст $60,3 \pm 9,31$ года), и верифицированным каротидным атеросклерозом. В первую группу вошел 71 пациент с атеросклеротическими бляшками (АСБ) в сонных артериях и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) более 0,9 мм, во вторую – 25 пациентов с АСБ и ТКИМ менее 0,9 мм. Оценку когнитивных нарушений проводили с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС). Определяли показатели липидного обмена, маркеры субклинического воспаления: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α . Проводили пробу с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по D.S. Celermajer. Выполняли дуплексное сканирование сонных артерий и артерий нижних конечностей (АНК). **Результаты.** Среди пациентов первой группы было достоверно больше больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, и у них достоверно выше был индекс массы тела (ИМТ). Также в первой группе был достоверно меньше балл, полученный в тесте КШОПС ($p = 0,02$), и было достоверно больше пациентов с умеренными когнитивными нарушениями в сравнении со второй группой – 23 (32 %) и 3 (12 %) соответственно ($p = 0,01$). При исследовании АНК установлено, что значения ТКИМ в бедренных артериях были достоверно выше в первой группе. У пациентов первой группы отмечены достоверно большие значения атерогенных фракций липопротеинов плазмы крови. В первой группе отмечался достоверно меньший дилатационный ответ плечевой артерии и было достоверно больше пациентов с эндотелиальной дисфункцией – 42 (59 %) против 11 (44 %) ($p = 0,02$). У пациентов с АСБ в сонных артериях и нормальной ТКИМ выявлены достоверно большие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6. **Заключение.** Пациенты с АСБ в артериях каротидного бассейна в сочетании с увеличением ТКИМ имели достоверно большие уровни холестерина атерогенных фракций липопротеинов, большой ИМТ и большую частоту эндотелиальной дисфункции. В данной субпопуляции пациентов выявлены более тяжелые когнитивные нарушения. Пациенты второй группы имели достоверно меньшие значения ТКИМ артерий нижних конечностей и достоверно большие уровни циркулирующих ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Ключевые слова: атеросклероз, каротидный атеросклероз, толщина комплекса интима-медиа, эндотелиальная дисфункция, интерлейкин-6.

Генкель Вадим Викторович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
e-mail: henkel-07@mail.ru

Салашенко Алексей Олегович – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
e-mail: salachenko@hotmail.com

Алексеева Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
e-mail: aloa30@mail.ru

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней,
e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Сумеркина Вероника Андреевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ,
e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Никушкина Карина Викторовна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии,
e-mail: knikushkina81@gmail.com

Никонова Танзиля Ильдаровна – младший научный сотрудник НИИ иммунологии,
e-mail: nikonova_19750225@mail.ru

Торопова Любовь Романовна – младший научный сотрудник ЦНИЛ, e-mail: cnil_uygmy@mail.ru

Ильиных Елена Игоревна – старший лаборант НИИ иммунологии, e-mail: cnil_uygmy@mail.ru

© Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А., Шапошник И.И., Сумеркина В.А., Никушкина К.В., Никонова Т.И., Торопова Л.Р., Ильиных Е.И., 2017

Атеросклероз — это системное хроническое прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно артерии мышечного и эластического типа, характеризующееся аутоиммунным ответом на повреждение артериальной стенки с развитием субинтимальной аккумуляции липидов, иммунокомпетентных, гладкомышечных клеток и формированием атеросклеротической бляшки (АСБ) [1]. На сегодняшний день является хорошо описанным атеросклеротический континуум, инициируемый в соответствии с гипотезой «ответа на повреждение» экспозицией целого ряда факторов риска, оказывающих повреждающее действие на эндотелий [2]. Происходящая в дальнейшем фенотипическая трансформация эндотелиоцитов является непосредственным субстратом эндотелиальной дисфункции — начального этапа в каскаде атерогенеза [3]. В процессе онтогенеза происходит дальнейшее прогрессирование атеросклероза — от субклинического процесса до манифестирующего атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ). Патоморфологически данный процесс соответствует континууму, берущему начало от образования липидных полосок с последующим образованием фиброатеромы и, в случае благоприятного развития, формирования осложненной атеромы [4].

Особый интерес для клинической медицины представляет диагностика атеросклероза на стадии субклинического процесса, что открывает возможность раннего выявления и коррекции факторов риска АССЗ, модификации течения атеросклероза и в конечном итоге — влияния на прогноз пациента. С этим связан повышенный интерес к изучению маркеров субклинического атеросклероза. В настоящее время в соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике к маркерам субклинического атеросклероза относятся: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления (АД), увеличение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВкф) [5]. В европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2016 г. рекомендуется также оценка коронарного кальция, в то время как оценка ТКИМ в качестве скринингового метода не рекомендована к использованию [6].

В настоящее время широко обсуждается неоднозначная роль ТКИМ в качестве маркера субклинического атеросклероза. Так, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что увеличение ТКИМ не репрезентирует непосредственно атеросклероз, а отражает гипер-

трофию гладкомышечных клеток [7, 8]. В то же время ТКИМ может свидетельствовать о формировании интимальной ксантомы или липидной полоски. Установлены различные гемодинамические паттерны для АСБ и увеличения ТКИМ: АСБ формируются в местах бифуркаций сосудов в регионах с низким напряжением сдвига, в то время как увеличение ТКИМ чаще локализуется в более проксимальных отделах сосудов, претерпевающих высокое напряжение сдвига. Несмотря на дискуссионность данного вопроса, что усугубляется различными интерпретациями клинических исследований и сохраняющимися различиями в методиках ультразвуковой оценки ТКИМ, обсуждения данного вопроса привели к попыткам выделения нескольких (в том числе ультразвуковых) фенотипов атеросклероза, имеющих в основе различные патогенетические и патофизиологические механизмы [9]. Так, например, нагруженность АСБ в большей степени может отражать эффекты оксидативного стресса и экспозицию классическими факторами риска, в то время как степень стеноза — активность факторов, обуславливающих разрыв бляшки и атеротромбоз — факторов воспаления и коагуляции [10].

Цель исследования: изучить клинико-функциональные и биохимические особенности пациентов с различной ультразвуковой картиной каротидного атеросклероза — с АСБ в сонных артериях в сочетании с увеличением ТКИМ и без такового.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 96 пациентов, 55 мужчин и 41 женщина, средний возраст которых составлял $60,3 \pm 9,31$ года, с верифицированным каротидным атеросклерозом, оцениваемым по наличию АСБ в артериях каротидного бассейна, выявленных при проведении дуплексного сканирования. В первую группу входили пациенты с АСБ в сонных артериях и ТКИМ более 0,9 мм как минимум с одной стороны в месте, регламентированном Манхеймским консенсусом, — на 1 см дистальнее бифуркации ОСА [11]. Во вторую группу включены пациенты с АСБ и ТКИМ менее 0,9 на всех доступных осмотрах участках сонных артерий (а не только на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА). Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. В исследование не вошли пациенты с хроническими воспалительными (иммуновоспалительными) заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, инфекционными болезнями.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n = 71)	Группа 2 (n = 25)	p
Пол, мужчины/женщины	42/29	13/12	0,387
Возраст, лет	60,9±8,99	58,7±10,1	0,117
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4±3,43	28,9±3,50	0,017
Курение, n (%)	21 (29)	8 (32)	0,504
Артериальная гипертензия, n (%)	71 (100)	25 (100)	0,740
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	27 (38)	4 (16)	0,034
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	43 (60)	13 (52)	0,117
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	33 (46)	12 (48)	0,540
АСБ в АНК, n (%)	47 (66)	17 (68)	0,120
Прием дезагрегантов, n (%)	47 (66)	19 (76)	0,258
Прием ингибиторов РААС, n (%)	56 (78)	14 (56)	0,059
Прием статинов, n (%)	29 (41)	14 (56)	0,077
Прием бета-блокаторов, n (%)	35 (49)	15 (60)	0,105

Примечание. АНК – артерии нижних конечностей; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Как видно из табл. 1, пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Все включенные в исследование больные страдали гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадий. ГБ II стадии диагностирована у 37 (38,5 %) пациентов, III стадии – у 59 (61,5 %). Частота встречаемости ассоциированных клинических состояний достоверно не отличалась между группами, равно как стаж и степень артериальной гипертензии. Среди пациентов первой группы было достоверно больше больных с СД 2 типа, и у них достоверно выше был индекс массы тела. Статистически достоверных межгрупповых различий по частоте приема лекарственных препаратов на момент включения в исследования не выявлено.

Все пациенты обследованы по единому протоколу. Больные заполняли форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных. Скрининг когнитивных нарушений проводили с использованием краткой шкалы оценки когнитивных функций (MMSE) и батареи тестов лобной дисфункции (FAB). Оценивали следующие лабораторные показатели: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Холестерин ремнант (ХСР), т.е. холестерин богатых триглицеридами липопротеинов, вычисляли по формуле $ХСР = ОХС - (ХС ЛПНП + ХС ЛПВП)$. Определяли креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) по формуле СКД–ЕРІ. Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина, субклиническое воспаление – по уровням вч-СРБ, фибриногена и цитокинов. Уровни циркулирующих ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α определяли с использованием «сэндвич»-варианта методики твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к перечисленным цитокинам. Использовали наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ».

С целью оценки функционального состояния эндотелия проводили пробу эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по D.S. Celermajer в модификации О.В. Ивановой [12]. Дилатационный ответ плечевой артерии (ПА) оценивали в процентах от исходного диаметра. Эндотелиальной дисфункцией считали прирост диаметра в период реактивной гиперемии менее 10 %.

Дуплексное сканирование выполняли на цифровом ультразвуковом многофункциональном сканере «Samsung Medison ЕКО7» (Япония). Сонные артерии осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении общих сонных артерий (ОСА), бифуркации ОСА, внутренних сонных артерий (ВСА), наружных сонных артерий (НСА) из переднего и латерального доступа. ТКИМ определяли с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА, в месте, свободном от АСБ. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на

0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50 % больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [11]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). Рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА) [13]. Степень нагруженности артерий каротидного бассейна АСБ оценивали по общему размеру АСБ, который определяли как суммарную высоту всех бляшек в сонных артериях без учета их длины, и по суммарной площади всех атеросклеротических бляшек, представляющей собой сумму площадей бляшек в сонных артериях, измеренных в продольной позиции [14]. Проводили дуплексное сканирование АНК в продольном и поперечном сечении с обеих сторон. Осматривали артерии нижних конечностей на доступных участках: общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА). ТКИМ ОБА измеряли по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации ОБА, размещая метку на границе интимы с анэхогенным просветом артерии и на границе адвентиции с гипоехогенной средней оболочкой. Также измеряли ТКИМ ПБА на 1 см дистальнее устья ПБА в продольном режиме. Измерение проводили в месте, свободном от АСБ. АСБ оценивали по представленным выше критериям.

Исследование регионарной аортальной жесткости и жесткости артерий мышечного типа проводили с использованием прибора «Нейрософт Поли-Спектр-СРПВ». Оценивали скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) и каротидно-радиальном (СПВкр) сегментах.

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBMSPSSStatisticsv. 22. Количественные переменные описывали следующими статистиками: числом пациентов, медианой (М), 25 и 75 перцентилей. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Для оценки значимости различий между группами рассчитывали критерий Манна–Уитни (p). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. При сравнении качественных показателей использовали χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического и нейропсихологического исследования, несмотря на отсутствие значимых межгрупповых различий в возрасте больных, в первой группе пациентов был достоверно меньше балл, полученный в тесте MMSE – $27,1 \pm 1,5$ (26; 28) против $28,1 \pm 0,79$ (28; 29) во второй группе ($p = 0,02$). Кроме того, в первой группе было достоверно больше пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (балл MMSE от 24 до 27) в сравнении со второй группой – 23 (32 %) и 3 (12 %) соответственно ($p = 0,01$). По данным оценки лобной дисфункции статистически достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,344$).

Результаты инструментальных методов исследования и биохимического анализа крови приведены в табл. 2.

Необходимо отметить, что пациенты обеих групп не различались по показателям, характеризующим нагруженность АСБ артерий каротидного бассейна – суммарной высоте АСБ и их суммарной площади, в то время как статистически достоверные отличия в ТКИМ сонных артерий обусловлены дизайном исследования. Интересно отметить, что при отсутствии достоверных межгрупповых различий по частоте выявления АСБ в АНК значения ТКИМ в ОБА и ПБА были достоверно выше в первой группе.

В группе пациентов с АСБ в сонных артериях и утолщением КИМ отмечался достоверно меньший дилатационный ответ ПА в пробе с ЭЗВД. Также в первой группе было достоверно больше пациентов с эндотелиальной дисфункцией – 42 (59 %) против 11 (44 %) ($p = 0,02$).

При оценке регионарной артериальной жесткости артерий эластического и мышечного типов достоверных межгрупповых различий выявлено не было. При интерпретации биохимических показателей интересно отметить, что несмотря на достоверно большее количество пациентов с СД 2 типа в первой группе, межгрупповых различий в показателях гликированного гемоглобина выявлено не было. Это может объясняться значительной долей пациентов с СД 2 типа, достигших целевых значений гликированного гемоглобина на оптимальной терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Так, 16 из 27 пациентов первой группы имели гликированный гемоглобин менее 7,0 %. Оценивая показатели липидного обмена, отмечены достоверно большие значения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и ХСР в группе пациентов с АСБ и утолщением КИМ.

В табл. 3 представлены результаты определения маркеров субклинического воспаления в исследуемой когорте пациентов.

Таблица 2

Результаты инструментальных методов исследования и биохимического анализа крови

Показатель	Группа 1, n = 71	Группа 2, n = 25	p*
ТКИМ ОСА слева, мм	1,00 (0,92; 1,14)	0,80 (0,70; 0,81)	0,0001
ТКИМ ОСА справа, мм	1,04 (0,94; 1,20)	0,80 (0,74; 0,80)	0,0001
МаксСтСА, %	38 (30; 46)	35 (27; 40)	0,063
СуммСтСА, %	69 (43; 120)	50 (34; 88)	0,119
СВБ, мм	3,80 (2,24; 4,65)	3,26 (2,38; 5,07)	0,634
СПБ, см ²	0,31 (0,19; 0,40)	0,34 (0,26; 0,46)	0,292
ТКИМ ОБА слева, мм	1,03 (0,86; 1,18)	0,82 (0,77; 1,12)	0,092
ТКИМ ОБА справа, мм	1,04 (0,86; 1,20)	0,84 (0,68; 1,13)	0,033
ТКИМ ПБА слева, мм	0,70 (0,60; 0,99)	0,60 (0,51; 0,70)	0,001
ТКИМ ПБА справа, мм	0,78 (0,62; 0,96)	0,60 (0,51; 0,73)	0,001
Дилатационный ответ ПА, %	5,20 (2,38; 9,25)	9,40 (5,60; 11,9)	0,010
СПВкф, м/с	12,3 (10,9; 14,2)	12,2 (10,4; 13,7)	0,344
СПВкр, м/с	12,6 (10,8; 14,3)	11,5 (10,3; 13,4)	0,219
ОХС, ммоль/л	5,17 (4,03; 5,95)	4,00 (3,49; 5,29)	0,004
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 (1,95; 3,81)	1,97 (1,38; 3,41)	0,016
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,00; 1,54)	1,24 (1,10; 1,67)	0,833
Триглицериды, ммоль/л	1,66 (1,35; 2,09)	1,08 (0,97; 1,55)	0,0001
Холестерин ремнант, ммоль/л	0,71 (0,50; 0,99)	0,49 (0,40; 0,70)	0,016
Гликированный гемоглобин, %	5,30 (4,73; 6,50)	5,15 (4,43; 5,55)	0,066
Креатинин, мкмоль/л	103 (96,4; 118)	105 (94,5; 113)	0,214
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	68 (62; 79)	70 (64; 80)	0,189

Примечание. МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; СуммСтСА – суммарный стеноз сонных артерий; СВБ – суммарная высота бляшек; СПБ – суммарная площадь бляшек; СПВкр – каротидно-радиальная скорость пульсовой волны; СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны.

Таблица 3

Маркеры субклинического воспаления

Показатель	Группа 1, n = 71 (Me; LQ; UQ)	Группа 2, n = 25 (Me; LQ; UQ)	p*
Вч-СРБ, мг/л	2,57 (1,31; 4,91)	1,97 (0,62; 3,02)	0,414
Фибриноген, г/л	3,30 (2,89; 3,99)	3,22 (2,90; 3,77)	0,545
ИЛ-1 β , пг/мл	2,28 (1,90; 2,93)	2,93 (2,71; 3,45)	0,004
ИЛ-6, пг/мл	3,35 (2,27; 5,67)	7,40 (4,80; 12,8)	0,002
ИЛ-8, пг/мл	33,1 (10,3; 91,3)	30,2 (17,8; 83,6)	0,670
ИЛ-10, пг/мл	3,42 (1,95; 4,26)	3,84 (2,74; 4,54)	0,597
ФНО- α , пг/мл	1,16 (0,93; 1,68)	1,40 (1,07; 2,16)	0,353

Примечание: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухолей.

Как следует из табл. 3, у пациентов с АСБ в сонных артериях и отсутствием утолщения КИМ были достоверно выше уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, несмотря на существование Манхеймского консенсуса, регламен-

тирующего методику измерения ТКИМ и оценки АСБ, существуют определенные разночтения в измерении и интерпретации ТКИМ. Согласно протоколу ряда исследований, в частности ARIC, измерение ТКИМ включает также измерение толщины АСБ, в то время как Манхеймский консенсус рекомендует измерять ТКИМ

в месте, свободном от АСБ, и не смешивать данные, полученные при измерении толщины (высоты) АСБ и комплекса интима-медиа в месте, свободном от АСБ [11,15]. Таким образом, у разных пациентов, включенных в одно исследование, может происходить сравнение измерений неодинаковых структур – у пациента без АСБ ТКИМ может быть измерена в месте, свободном от бляшки, и будет в большей степени репрезентировать гипертрофию меди, в то время как у другого пациента ТКИМ, измеренная в месте АСБ, будет отражать высоту АСБ при отсутствии адекватной оценки окружающей ТКИМ. Как следствие, при обработке полученных результатов и их интерпретации будет происходить смешение двух различных фенотипов – гипертрофии меди и атеросклероза с формированием АСБ, как если бы это было характеристикой одного фенотипа, что затрудняет адекватную интерпретацию результатов [9]. В связи с этим перспективным представляется разработка вопроса, касающаяся разграничения различных ультразвуковых фенотипов каротидного атеросклероза. Возможно, это позволит выделить и разграничить полноценные эндотипы атеросклероза (согласно концепции эндотипа как внутреннего фенотипа, диагностируемого при биохимических или визуализирующих методиках). В каждом из них различные патогенетические звенья атерогенеза – воспаление, тромбоз – вносят различный вклад в течение заболевания, что в свою очередь может привести к оптимизации терапии в зависимости от эндотипа. Стоит отметить, что концепция эндотипов заболеваний в настоящее время активно и плодотворно разрабатывается в психиатрии и нейробиологии, что было бы невозможным без широкого внедрения генетических исследований [16]. Изучение молекулярных механизмов атерогенеза также позволило некоторым авторам предложить несколько эндотипов атеросклероза, в каждом из которых выделен ведущий патогенетический механизм: увеличение ХС ЛПНП, уменьшение ХС ЛПВП, увеличение липопротеина (а), уровней гомоцистеина, артериального давления, метаболический синдром [17]. Можно предположить, что ультразвуковая картина атеросклеротического поражения может иметь ряд различий между разными эндотипами атеросклероза.

В контексте поставленной проблемы проведенное исследование имело скромную цель – сопоставить клинические, биохимические и инструментальные характеристики пациентов, различающихся ультразвуковой картиной каротидного атеросклероза. Так, пациенты с АСБ

в сонных артериях и сопутствующим утолщением КИМ также имели достоверно большие значения ТКИМ в бассейне АНК (принимая во внимание отсутствие нормативов ТКИМ в АНК) в сравнении со второй группой. На наш взгляд, это может свидетельствовать о том, что механизмы ремоделирования артериального сегмента сосудистого русла едины в различных его отделах и отличаются между группами пациентов. Так, пациенты первой группы отличались большей выраженностью нарушений липидного и углеводного обмена, большим ИМТ и дисфункцией эндотелия. При целом ряде допущений можно отнести данную категорию пациентов к «метаболическому эндотипу» (в модификации A.J. Lusis по D.F. Wyszynski, L.A. Farrer). В группе пациентов с АСБ в артериях каротидного бассейна в отсутствие увеличения ТКИМ были достоверно выше уровни таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β и ИЛ-6. Известно несколько механизмов, которые реализуют проатерогенные эффекты ИЛ-6: усиление выработки других провоспалительных цитокинов, окисление липопротеинов плазмы, стимуляция секреции острофазовых протеинов и протромботических медиаторов, активация матриксных металлопротеиназ [18, 19]. Проатерогенные эффекты ИЛ-1 β объясняются его способностью модулировать ключевые этапы воспалительной реакции в каскаде атерогенеза – лейкоцитарный хемотаксис и адгезия, дестабилизация и разрыв атеросклеротической бляшки и т. д. [20]. Таким образом, у пациентов с АСБ в артериях каротидного бассейна на фоне нормальной ТКИМ выявлена активация провоспалительного звена цитокиновой регуляторной сети, что, возможно, является ведущим патогенетическим звеном атеросклероза у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с атеросклеротическими бляшками в артериях каротидного бассейна в сочетании с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий имели достоверно большие уровни холестерина проатерогенных фракций липопротеинов, большой ИМТ и большую частоту эндотелиальной дисфункции.

2. Пациенты с атеросклеротическими бляшками в артериях каротидного бассейна в отсутствии утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий имели достоверно меньшие значения толщины комплекса интима-медиа артерий нижних конечностей и достоверно большие уровни циркулирующих ИЛ-1 β и ИЛ-6.

3. Среди пациентов с атеросклеротическими бляшками в артериях каротидного бассейна в сочетании с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий было достоверно больше пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа.

4. Пациенты с атеросклеротическими бляшками в артериях каротидного бассейна в сочетании с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий имели более тяжелые когнитивные нарушения в сравнении с пациентами, имеющими атеросклеротические бляшки в отсутствие утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Bäck M., Hansson G.K.** Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis // *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12. P. 199–211.
2. **Xue Zhi Y., Chang Y., Wei W.** Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis // *Mediators of Inflammation.* 2016. Vol. 2016. 6813016; doi: 10.1155/2016/6813016.
3. **Deanfield J.E.** Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 10. P. 1285–1295.
4. **Insull W.Jr.** The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122 (Suppl 1). P. S3–S14.
5. **Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др.** Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. Т. 10, № 6. С. 1–64.
6. **Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al.** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23, N 11. P. 1–96.
7. **Rundek T., Gardener H., Della-Morte D. et al.** The relationship between carotid intima-media thickness and carotid plaque in the Northern Manhattan Study // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 241. P. 364–370.
8. **Spence J.D.** Technology insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006. Vol. 2. P. 611–619.
9. **Spence J.D.** Carotid ultrasound phenotypes are biologically distinct // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35. P. 1910–1913.
10. **Spence J.D., Koschinsky M.** Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 1550–1551.
11. **Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al.** Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 // *Cerebrovasc. Dis.* 2012. Vol. 34, N 4. P. 290–296.
12. **Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н.** Состояние эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология.* 1997. № 7. С. 41–47.
13. **Ершова А.И., Мешков А.Н., Шальнова С.А. и др.** Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца // *Профилактич. медицина.* 2014. № 6. С. 56–63.
14. **Spence J.D., Eliasziw M., DiCicco M. et al.** Carotid Plaque Area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 2916–2922.
15. **Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.** Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 459–467.
16. **Gottesman I.I., Gould T.D.** The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // *Am. J. Psych.* 2003. Vol. 160, N 4. P. 636–645.
17. **Loscalzo J. (ed.).** *Molecular Mechanisms of Atherosclerosis.* London: Taylor and Francis Group, 2005. 422 с.
18. **Hartman J., Frishman W.H.** Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy // *Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 22, N 3. P. 147–151.
19. **Schuett H., Luchtefeld M., Grothusen C. et al.** How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 102, N 2. P. 215–222.
20. **Ray K.K.** Interleukin-1 revisited: further insights into its role in atherosclerosis and as a potential therapeutic target for treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 17. P. 1735–1738.

CLINICO-FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS
WITH DIFFERENT ULTRASOUND PHENOTYPES OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS

V.V. Genkel, A.O. Salashenko, O.A. Alekseeva, I.I. Shaposhnik, V.A. Sumerkina, K.V. Nikushkina,
T.I. Nikonova, L.R. Toropova, E.I. Ilinykh

*South Ural State Medical University
454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64*

Aim: to investigate clinical, functional and biochemical characteristics of patients with different ultrasound patterns of carotid atherosclerosis. **Material and methods.** The study included 96 hypertensive patients with carotid atherosclerosis, 55 men and 41 women (mean age 60.3 ± 9.31 years). The first group involved 71 patients with plaque in the carotid arteries and IMT greater than 0.9 mm, the second – 25 patients with plaque and IMT less than 0.9 mm. Evaluation of cognitive impairment was performed using a Mini-Mental State Examination (MMSE). We evaluated lipid panel, markers of subclinical inflammation: high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α . We performed the probe with endothelium-dependent vasodilation by D.S. Celermajer and duplex scanning of the carotid arteries and lower limb arteries. **Results.** Among the first group of patients was significantly greater proportion of patients with diabetes mellitus (DM) type 2 and they had significantly higher body mass index (BMI). Also in the first group was significantly lower MMSE score ($p = 0,02$) and was significantly higher the part of patients with mild cognitive impairment ($p = 0,01$). IMT values in the femoral arteries were significantly higher in the first group. Patients of the first group had significantly higher values of atherogenic lipoproteins. Patients of the first group had a significantly lower response to dilatation of the brachial artery and was significantly greater the part of patients with endothelial dysfunction – 42 (59 %) versus 11 (44 %) ($p = 0,02$). In patients with plaque in the carotid arteries and normal IMT revealed significantly higher levels of IL-1 β and IL-6. **Conclusion.** Patients with plaque in the carotid arteries combined with an increase in IMT were significantly higher cholesterol levels of atherogenic lipoprotein fractions, higher BMI and a greater frequency of endothelial dysfunction. In this subpopulation of patients had more severe cognitive impairment. Patients of the second group had significantly lower values of IMT in lower limb arteries and significantly greater levels of circulating IL-1 β and IL-6.

Keywords: atherosclerosis, carotid atherosclerosis, intima-media thickness, endothelial dysfunction, interleukin-6.

*Статья поступила 25 ноября 2016 г.,
принята в печать 20 января 2017 г.*