

И. Н. Дыкан, И. И. Глазовская, С. Г. Мазур, И. В. Андрущенко

Государственное учреждение "Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН України", 04050 Киев

ВОЗРАСТНЫЕ СОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПЛЕКСА "ИНТИМА-МЕДИА" ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

У 263 больных через год после ишемического инсульта в каротидном бассейне и 50 лиц без признаков церебральной сосудистой патологии (контроль), распределенных на две группы (40–60 лет и 61–75 лет), определяли толщину комплекса "интима-медиа" (КИМ) общих сонных артерий. Установлено, что возрастное утолщение КИМ происходит в обеих общих сонных артериях как у больных ишемическим инсультом, так и у лиц контрольной группы. В то же время, у больных, перенесших инсульт, толщина КИМ достоверно больше, чем у лиц контрольной группы соответствующего возраста. Это свидетельствует о том, что поражение магистральных сосудов головы, ставшее причиной острого нарушения мозгового кровообращения, сопровождается увеличением пула сорбционного матрикса интимы артерий.

Ключевые слова: интима-медиа, неспецифическая воспалительная реакция, ультразвуковая диагностика, атеросклероз.

Особое внимание неврологов, кардиологов и физиологов в последнее время уделяется микроструктурам человеческого организма, размеры которых составляют всего десятые доли миллиметра. Это обусловлено тем, что, несмотря на микроскопические размеры, здесь разыгрывается патофизиологическая драма, уносящая здоровье, а иногда и жизнь пациента. Понимание биологического предназначения интимы с учетом ее гистологического строения и физиологических функций позволяет понять причины столь частого ее вовлечения при различных заболеваниях.

Интима артерий эластического типа состоит из монослоя эндотелия и слоя рыхлой соединительной ткани, принимающего самое активное участие в реализации программы поддержания "чистоты" организма. Весь "мусор" больших размеров как экзогенного (например, бактериальные патогены), так и эндогенного происхождения (табл. 1) посредством трансцитоза через эндотелий переносится в слой рыхлой соединительной ткани [8]. Благодаря особенностям строения входящие в ее состав адгезивные белки обладают свойствами "молекулярного клея" и прочно фиксируют крупные молекулярные структуры в интима для последующего фагоцитирования их макрофагами (клеточная составляющая рыхлой соединительной ткани) [5, 8, 15, 16]. Но нативные молекулы макрофаги поглощать не способны. Белковые комплексы нуждаются в предварительной денатурации. В организме эту функцию выполняют нейтрофилы [2, 17]. Как ручные гранаты нейтрофилы в реакции "респираторного взрыва" продуцируют большое количество активных форм кислорода, которые денатурируют структуру белка. Реакция эта субстратзависимая [3]. После денатурации белковых структур системы комплемента формируют на них метку "подлежит удалению", и посредством трансцитоза через монослой эндотелия "мусор" выводится в сорбционный матрикс интимы сосуда [4, 13]. Если количество перенесенного "мусора" превышает связывающие способности матрикса и фагоцитарную способность макрофагов, в интиму артерий мигрируют иные клеточные элементы (фибробласты, моноциты, гладкомышечные клетки), способные изменить свой фенотип и принять участие в синтезе дополнительного объема протеогликанов матрикса, и/или включиться в процесс фагоцитоза [6, 7, 11, 18]. Толщина интимы при этом увеличивается пропорционально количеству выводимого "мусора" [8].

Таблица 1

Источники эндогенного "мусора"

Структуры, подлежащие фагоцитированию	Заболевание/Состояние
Липопротеиновые комплексы, не сформировавшие лиганды	Атеросклероз
Продукты гликирования белковых структур организма (гликозилированный гемоглобин, альбумин, фибриноген и т. д.)	Сахарный диабет
Продукты цитолиза	Некроз опухолей, лечение цитостатиками, радиотерапия, заболевания печени, поджелудочной железы
Комплексы "антиген-антитело"	Аутоиммунные заболевания
Гомоцистеин	Витаминодефицитные состояния при заболеваниях органов ЖКТ
Продукты неполного гидролиза белковых структур и липополисахаридов	Дисбактериоз кишечника
Гетерологичные белки	Неадекватное искусственное вскармливание в ранний постнатальный период либо неправильное введение прикорма
Белки шапероны, белки теплового шока	Стресс

Для утилизации разнообразных патогенов лизосомы макрофага оснащены широким ассортиментом ферментов (гидролаз, глюкозидаз, эстераз и т. д.), что позволяет полностью гидролизовать патогены, а продукты гидролиза использовать для нужд клетки либо вывести за ее пределы. Однако при всем многообразии ферментов в лизосомах макрофагов интимы артерий отсутствует эстераза для гидролиза эфирной связи между холестерином и полиненасыщенной жирной кислотой. Это объясняет тот факт, что при атеросклерозе холестерин, попавший в макрофаг в составе липопротеина, останется в нем навсегда: вначале — в лизосомах, затем — в цитозоле, после гибели макрофага — в межклеточном веществе в виде атероматозных масс [9].

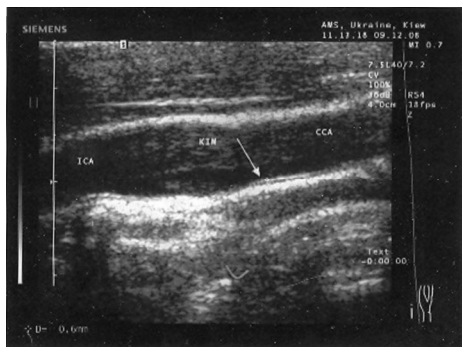
Процесс удаления "большого мусора" из организма осуществляется через реализацию биологической реакции воспаления [9]. Схема "денатурация в реакции респираторного взрыва" (формирование метки "подлежит удалению" → фиксация в матриксе интимы → фагоцитирование и протеолиз макрофагами) не является специфичной и одинаково характерна как по отношению к экзогенным патогенам, так и в отношении эндогенного "мусора".

Измерение комплекса "интима-медиа" (КИМ) при помощи ультразвукового сканирования позволяет косвенно оценить объем биологического "мусора", подлежащего удалению посредством фагоцитоза, и степень вовлечения интимы сосудистой стенки в формировании неспецифической системной воспалительной реакции [9]. Толщину КИМ оценивают при помощи УЗ-систем с программным обеспечением для сосудистых исследований, оснащенных ультразвуковым линейным датчиком с частотой не менее 7 МГц и блоком ЭКГ [20].

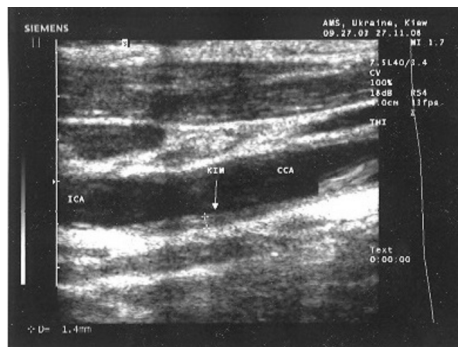
Ультразвуковое изображение структур артериальной стенки основано на различии акустической плотности ее тканей и отражении УЗ-луча от поверхности раздела тканей различной УЗ-плотности. Для оценки толщины КИМ используется задняя (дальняя от датчика) стенка сосуда. Измерение передней (ближней) менее информативно, так как плотная структура адвентиции дает более интенсивное изображение, перекрывающее линию раздела интима-медиа, что ведет к снижению точности измерения толщины КИМ. Изображение сосудистой стенки представлено двумя эхопозитивными линиями с эхонегативной полосой между ними (рисунок). Верхний край первой эхопозитивной линии соответствует границе раздела сосуда — интима, верхний край второй эхопозитивной линии — границе меди и адвентиции [1]. Толщина КИМ — это расстояние между верхними границами первого и второго слоев изображения.

Согласно современным международным рекомендациям, определение толщины КИМ производится в дистальной трети общей сонной артерии (визуализация которой возможна практически в 100 % случаев) в конце диастолы (при минимальном растягивающем давлении). Измерение может проводиться в ручном либо автоматическом режиме. Первый курсор устанавливается по верхнему краю первой эхопозитивной линии (просвет сосуда-интима), второй — по верхнему краю второй

эхопозитивної лінії (медіа-адвентіція) [1]. Многіє сучасні ультразвукові комплекси оснащені програмним забезпеченням для автоматичного визначення товщини КІМ. Оператор встановлює лише протяженність участка і частоту вимірювань. При цьому визначаються середні і максимальні значення товщини КІМ. Вимірювання проводяться в трьох серцевих циклах, приймається середнє арифметичне значення трьох вимірювань.



а



б

Товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії: а — у здорового людини (0,6 мм), б — у пацієнта з остаточною порушеною мозковою циркуляцією (1,4 мм).

Розробка нормативів для показателів товщини КІМ постійно продовжується. До недавнього часу для всіх категорій пацієнтів передбачалося використовувати одне значення товщини КІМ (1,0 мм) [19]. Рекомендації Європейського товариства гіпертонії (*ESH*) і Європейського товариства кардіологів (*ESC*) 2007 г. визначають в якості верхньої межі норми товщину КІМ для чоловіків до 40 років — 0,7 мм, від 40 до 50 років — 0,8 мм, старші 50 років — 0,9 мм; для жінок до 45 років — 0,7 мм, від 45 до 60 років — 0,8 мм, старші 60 років — 0,9 мм [12]. По результатам великих популяційних досліджень (таким, як *ARIC*, *Bogalusa Heart Study*, *CAPS*) показано, що збільшення товщини КІМ на 0,1 мм призводить до підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда з 10 до 15 %, інсульту — з 13 до 18 % [1]. При утолщенні стінки втрачається двохшаровість комплексу інтима-медіа, структура стінки може бути як гомогенною, так і гетерогенною, з появою структур різної УЗ-щільності.

Ціль роботи — вивчити морфо-функціональні особливості і структурні зміни стінок артерій каротидної системи з урахуванням локалізації ішемічного вогнища у пацієнтів різних вікових груп з остаточною порушеною мозковою циркуляцією.

Обстежувані і методи. Через рік після перенесеного гострого порушення мозкової циркуляції в каротидній басейні були об-

следованы 263 больных, подразделенных на две группы: 95 чел. зрелого возраста (40–60 лет) и 159 чел. пожилого возраста (61–75 лет). Контрольную группу составили 50 чел. (26 лиц зрелого и 24 пожилого возраста) без признаков церебральной сосудистой патологии.

Толщину КИМ оценивали с помощью ультразвукового диагностического комплекса "Sonoline-Elegra" (Siemens, Германия) с использованием датчика с частотой 7,5 МГц. Кроме того, учитывали наличие стенозирующих структурных изменений магистральных артерий головы, которые наблюдались у всех постинсультных больных и 14 % здоровых лиц.

Результаты и их обсуждение. Результаты сравнительного анализа возрастной динамики КИМ представлены в табл. 2. Как видно по данным этой таблицы, возрастное утолщение КИМ происходит в обеих общих сонных артериях как у больных ишемическим инсультом, так и у лиц контрольной группы. В то же время, у больных, перенесших инсульт, толщина КИМ достоверно больше, чем у лиц контрольной группы соответствующего возраста.

Таблица 2

Сравнительный анализ возрастной динамики толщины комплекса интима-медиа в общих сонных артериях, мм ($M \pm m$)

Группа	Правая артерия		Левая артерия	
	40–60 лет	61–75 лет	40–60 лет	61–75 лет
Контрольная	0,71 ± 0,05	0,91 ± 0,04*	0,78 ± 0,05	0,94 ± 0,06*
Ишемический инсульт	1,06 ± 0,04 [#]	1,28 ± 0,12* [#]	1,06 ± 0,06 [#]	1,27 ± 0,09* [#]

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению с возрастом 40–60 лет, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Это свидетельствует о том, что поражение магистральных сосудов головы, ставшее причиной острого нарушения мозгового кровообращения, сопровождается увеличением пула сорбционного матрикса интимы артерий. Хотя атеросклеротический процесс протекает с увеличением толщины КИМ, оно не является специфическим маркером атеросклероза. Существует значительное количество заболеваний и состояний, сопровождающихся увеличением КИМ, что требует от лечащего врача соответствующего клинического мышления и адекватного терапевтического подхода.

Список использованной литературы

1. Балахонова Т. В., Трипотень М. И., Погорелова О. А. Ультразвуковые методы оценки комплекса интима-медиа артериальной стенки // Мед. журн. "SonoAce-Ultrasound". — 2010. — № 21. (<http://www.medison.ru/si/art320.htm>)
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. — СПб.: Элби-СПб., 2008. — 650 с.
3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). — СПб.: Элби-СПб., 2007. — 765 с.
4. Кашкин К. П., Дмитриева Л. Н. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность // Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 7. — С. 25–32.

5. *Кольман Я., Рём К. Г.* Наглядная биохимия. — М.: Мир, 2009. — 460 с.
6. *Нагорнев В. А., Востаньян А. Н.* Атерогенез как иммунно-воспалительный процесс // Вест. РАМН. — 2004. — № 7. — С. 3–11.
7. *Нагорнев В. А., Зота Е. Г.* Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз. // Успехи соврем. биологии. — 1996. — **116**, № 3. — С. 320–331.
8. *Тумов В. Н.* Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 4. — С. 6–15.
9. *Тумов В. Н.* Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 5. — С. 25–32.
10. *Chambless L. E., Folsom A. R., Clegg L. X.* et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Am. J. Epidemiol. — 2000. — **151**. — P. 478–487.
11. *Chen Y.* Vascular cell lineage determination and differentiation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — **31**. — P. 1467–1468.
12. *Crouse J. R. III, Raichlen J. S., Riley W. A.* et al. Intima-media thickness in low-risk individuals with effect of rosuvastatin on progression of carotid subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial // JAMA. — 2007. — **297**. — P. 1344–1353.
13. *Fessler M. B., Rudel L. L., Brown M.* Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. — 2009. — **20**. — P. 379–385.
14. *Houston M. C., Fazio S., Chilton F. H.* et al. Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2009. — **52**. — P. 61–94.
15. *Hu Y, Xu Q.* Adventitial biology: differentiation and function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — **31**. — P. 1523–1529.
16. *Ley K., Miller Y. I., Hedrick C. C.* Monocyte and macrophage dynamics during atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — **31**. — P. 1506–1516.
17. *Libby P., Ridker P. M., Hansson G. K.* Inflammation in atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — **54**. — P. 2129–2138.
18. *Mack C. P.* Signaling mechanisms that regulate smooth muscle cell differentiation // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2011. — **31**. — P. 1495–1505.
19. *O'Leary D. H., Polak J. F., Kronmal R. A.* et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // N. Engl. J. Med. — 1999. — **340**. — P. 14–22.
20. *Van der Meer I., Bots M. L., Hofman A.* et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study // Circulation. — 2004. — **109**. — P. 1089–1094.

Поступила 25.06.2013

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН КОМПЛЕКСУ
"ІНТИМА-МЕДІА" ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ
В ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО
ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

І. М. Дикан , І. І. Глазовська, С. Г. Мазур, І. В. Андрущенко

Державна установа "Інститут ядерної медицини та
променевої діагностики НАМН України", 04050 Київ

У 263 хворих через годину після ішемічного інсульту в каротидном басейні та 50 осіб без ознак церебральної судинної патології (контроль), розподілених на дві групи (40–60 років і 61–75 років), визначали товщину комплексу "інтима-медіа" (КІМ) загальних сонних артерій. Установлено, що вікове стовщення КІМ відбувається в обох загальних сонних артеріях як у хворих з ішемічним інсультом, так і в осіб контрольної групи. У той же час, у хворих, перенеслих інсульт, товщина КІМ вірогідно більше, ніж в осіб контрольної групи відповідного віку. Це свідчить про те, що ураження магистральних судин голови, що стало причиною гострого порушення мозкового кровообігу, супроводжується збільшенням пулу сорбційного матрикса інтими артерій.

**AGE PECULIARITIES OF CHANGES IN INTIMA-MEDIA
COMPLEX OF COMMON CAROTID ARTERIES DURING
REHABILITATION AFTER ISCHEMIC STROKE**

I. N. Dykan, I. I. Glazovskaia, S. G. Mazur, I. V. Andrushchenko

State Institution "Institute of Nuclear Medicine and
Radiodiagnosics NAMS Ukraine", 04050 Kyiv

The thickness of "intima-media" complex (IMC) of common carotid arteries was measured in 263 patients one year after ischemic stroke in the carotid basin and in 50 subjects having no signs of cerebral vascular pathology (control), divided in two age groups (40–60 and 61–75 years).

Age-related thickening of IMC was found to occur in both common carotid arteries of both post-stroke patients and subjects from control group. The IMC thickness was significantly bigger in patients vs. control subjects of corresponding age. This testifies that the damage of great vessels of the head, which caused an acute disturbance of cerebral circulation, is accompanied by an increase of the pool of intima's sorption matrix.

Сведения об авторах

И. Н. Дыкан — директор института, чл.-кор. НАМН Украины

И. В. Андрущенко — уч. секр., с.н.с., к.м.н.

Отдел ультразвуковой диагностики и рентгенологии

С. М. Мазур — зав. отделом, к.м.н.

И. И. Глазовская — с.н.с., к.м.н. (iglazovska@ukr.net)