

«НЕСТАБИЛЬНАЯ» СТРУКТУРА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КАРОТИДНОГО СИНУСА И НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ануфриев П.Л.¹, Гулевская Т.С.¹, Евдокименко А.Н.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, Москва, Россия (125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80), e-mail: pavel1970@list.ru

При гистологическом исследовании 300 атеросклеротических бляшек каротидного синуса, удалённых при операции каротидной эндартерэктомии, выявлены структурные компоненты и процессы, характерные для тяжелой формы атеросклероза: очаги атероматоза, кальциноза и фиброза, вновь образованные сосуды и кровоизлияния, липофаги и лимфоциты, очаги отёка и некроза коллагеновых и эластических волокон, а также истончение и изъязвление покрышки, тромбы и содержимое бляшек на их поверхности. Установлено, что при гемодинамически значимом стенозе у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе имеются признаки более тяжелого атеросклероза каротидного синуса, чем у больных с асимптомным стенозом. У них чаще выявлялись атеросклеротические бляшки с «нестабильной» структурой, характеризующейся резким преобладанием очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза с истончением покрышки и инфильтрацией её липофагами, изъязвлением покрышки, формированием тромбов и другого потенциально эмбологенного материала на поверхности бляшки.

Ключевые слова: атеросклероз, каротидный синус, «нестабильная» структура бляшек.

«UNSTABLE» STRUCTURE OF CAROTID SINUS ATHEROSCLEROTIC PLAGUES AND DISTURBANCES OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION

Anufriev P.L.¹, Gulevskaya T.S.¹, Evdokimenko A.N.¹

¹Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia (125367, Moscow, Volokolamskoe shosse, 80), e-mail: pavel1970@list.ru

A histologic study of 300 atherosclerotic carotid sinus plaques obtained at operation of carotid endarterectomy revealed the structural components and processes characteristic for severe atherosclerosis: foci of atheromatosis, fibrosis and calcification, newly formed vessels and hemorrhages, lipophages and lymphocytes, foci of edema and necrosis of collagen and elastic fibres, covering thinning and ulceration, thrombi and the contents of plaques on their surface. At hemodynamic stenosis patients with ischemic stroke in their history had the sings of severer atherosclerosis than those with asymptomatic stenosis. They were found to have more commonly atherosclerotic plaques with «unstable» structure that showed a predominance of atheromatosis foci over the portions of fibrosis and calcification with covering thinning and lipophages infiltration, covering ulceration, formation of thrombi and other potential embolic material on plaques surface.

Key words: atherosclerosis, carotid sinus, «unstable» plaques structure.

Введение

К актуальным задачам разных отраслей медицины относится разработка вопросов патогенеза ишемических нарушений мозгового кровообращения (ИНМК), являющихся одной из основных причин тяжелой инвалидности и смертности населения многих стран, включая Российскую Федерацию [2]. Одним из важных направлений в изучении патогенеза ИНМК при атеросклерозе артерий мозга является исследование гистологической структуры атеросклеротических бляшек (АБ) и сопоставление её с клиническими данными. Благодаря таким исследованиям в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза ИНМК, возникающих при атеростенозе (стенозирующем атеросклерозе) синуса

внутренней сонной артерии, или каротидного синуса (КС). Установлено, что, наряду со степенью атеростеноза КС, важную роль в патогенезе ИНМК в каротидной системе могут играть изменения, происходящие в АБ в процессе течения атеросклероза и приводящие к трансформации «асимптомной», или «стабильной», бляшки в «симптомную», или «нестабильную» [1; 3-6; 8]. При этом резко повышается риск возникновения тромбоза КС, атеро- и тромболии дистальных отделов внутренней сонной артерии и её ветвей, что нередко приводит к тяжёлым ИНМК с развитием инфарктов мозга различной величины и локализации.

В задачи морфологических исследований АБ КС и клинико-морфологических сопоставлений входит не только выявление роли структурных компонентов бляшек в патогенезе ИНМК, но и уточнение показаний к каротидной эндартерэктомии (КЭ) – операции удаления АБ из КС, проводимой с целью предотвращения ИНМК. Для оценки риска возникновения ИНМК и решения вопроса о показаниях к КЭ широко используется предоперационное ультразвуковое дуплексное сканирование внутренних сонных артерий, с помощью которого определяются степень атеростеноза КС, а также эхоструктура АБ, отражающая их морфологическую структуру. Абсолютными показаниями к КЭ являются преходящие ИНМК или перенесенный ишемический инсульт с негрубым остаточным неврологическим дефицитом при атеростенозе КС на 70% и более вне зависимости от эхоструктуры АБ [10]. Стеноз КС, составляющий 70% и более, считается гемодинамически значимым, определяющим уменьшение объёмного кровотока в мозге, которое не компенсируется за счёт усиления сердечной деятельности. В настоящее время предметом активной дискуссии является необходимость КЭ при любой степени стеноза КС и наличии ультразвуковых признаков «нестабильной» структуры АБ как у больных с ИНМК в анамнезе, так и у пациентов с асимптомным атеростенозом [7; 9]. В связи с этим весьма актуальными являются репрезентативные и детальные морфологические исследования АБ, удалённых при КЭ, в задачи которых входит выявление в бляшках структурных компонентов и процессов, играющих существенную роль в возникновении ИНМК при той или иной степени стеноза КС.

Цель исследования – выявление в АБ КС компонентов и процессов, определяющих «нестабильную» структуру бляшек при разной степени атеростеноза.

Материал и методы исследования

Выполнено микроскопическое исследование 300 АБ, удалённых при КЭ у 278 больных, среди которых было 219 мужчин и 59 женщин в возрасте от 45 лет до 81 года. 147 АБ (49%) удалены у 139 больных с ИНМК в анамнезе («симптомные» бляшки). При этом 96 больных перенесли ишемический инсульт с негрубым остаточным неврологическим дефицитом, 43 –

преходящие ИНМК в бассейне ветвей оперированной внутренней сонной артерии. 153 АБ (51%) удалены у 139 больных с асимптомным атеростенозом КС («асимптомные» бляшки). У 8 больных с преходящими ИНМК в анамнезе и у 14 пациентов с асимптомным стенозом КС выполнена двусторонняя КЭ.

АБ, полученные при КЭ, после фиксации в растворе формалина разрезали на блоки толщиной 0,5 см, которые заливали в парафин. Полученные с помощью микротомы срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по методу ван Гизона; для выявления эластических волокон, соединений железа, извести и фибрина применялись соответственно методы Вейгерта, Перльса, Коссы и Шуенинова. При микроскопическом исследовании проводилась детальная оценка структуры каждой АБ – учёт 24 компонентов и процессов (очаги атероматоза, фиброза, кальциноза, отёка и некроза волокнистых структур, липофаги, вновь образованные сосуды, очаги кровоизлияний, истончение и изъязвление покрышки и др.), а также площади, занимаемой тем или иным компонентом в гистологических срезах.

Проведено сопоставление данных микроскопического исследования «симптомных» и «асимптомных» АБ с учётом степени стеноза КС, которая определялась в предоперационном периоде с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. В зависимости от степени выраженности атеростеноза КС выделены 3 группы АБ: стенозирующие просвет КС на 50-69% (1 группа), на 70-89% (2 группа) и на 90-95% (3 группа). 1 группу составили 22 «симптомные» бляшки и 15 «асимптомных», 2 группу - 66 «симптомных» бляшек и 105 «асимптомных», 3 группу - 59 «симптомных» бляшек и 33 «асимптомные». Статистическая достоверность полученных данных оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента; различия показателей считались значимыми при уровне $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

При микроскопическом исследовании в АБ с различной частотой выявлялись структурные компоненты и процессы, характерные для тяжёлой формы атеросклероза (таблица 1).

Таблица 1. Основные компоненты и процессы в атеросклеротических бляшках каротидного синуса

Структурные компоненты и процессы	Частота выявления, % (n = 300)
Участки фиброза	100
Липофаги	87
Очаги атероматоза	82
Вновь образованные сосуды	81
Очаги кальциноза	80

Лимфоциты	57
Очаги кровоизлияний	28
Очаги некроза и отёка	24
Истончение покрышки в области очагов атероматоза и кальциноза	17
Изъязвление покрышки в области очагов атероматоза	11
Пристеночные тромбы на поверхности атеросклеротических бляшек	10

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения очагов атероматоза, фиброза и кальциноза, липофагов и вновь образованных сосудов, которые являются, с одной стороны, основными компонентами АБ, с другой – признаками длительного существования их. Остальные компоненты и процессы, выявляемые в АБ значительно реже – очаги кровоизлияний, отёка и некроза, изменения покрышки, - отражают острые процессы, происходящие в бляшках, и дополняют их «стационарные» структурные компоненты. При этом обнаружение изъязвления покрышки АБ и тромбов на их поверхности характеризует бляшки как осложнённые.

Степень выраженности компонентов в АБ варьировала в широких пределах. Так, в 135 АБ (45%) один или нескольких очагов атероматоза занимали от 60 до 75% площади этих бляшек в гистологических срезах. При этом поверхностные слои некоторых АБ были истончены или разрушены. В 60 АБ (20%) очаг атероматоза занимал не менее половины площади срезов, а в остальных 51 АБ (17%) участки атероматоза располагались в их глубоких отделах, составляя не более 25% площади бляшек. Очаги кальциноза в виде пылевидных, глыбчатых и пластинчатых кальцификатов чаще всего (198 АБ, 66%) располагались в глубине бляшек, занимая в целом не более 25% их площади в гистологических срезах. В 42 АБ (14%) кальцификаты распространялись в поверхностные слои бляшек и могли составлять половину площади этих АБ. Степень выраженности фиброза в АБ также была различной: в 36 АБ (12%) участки фиброза занимали практически всю площадь срезов, в 129 (43%) - они не уступали по площади таким компонентам, как очаги атероматоза и кальциноза; в 135 АБ (45%) фиброз был выражен слабо.

В участках фиброза определялись липофаги, которые располагались среди коллагеновых и эластических волокон и на границе с очагами атероматоза в виде скоплений или диффузно. В участках фиброза выявлялись также очаги некроза и отёка волокнистых структур, имеющие в основном небольшую величину и локализующиеся в глубине бляшек. Среди коллагеновых и эластических волокон обнаруживались вновь образованные тонкостенные сосуды капиллярного и синусоидного типа, расположенные главным образом диффузно или в виде групп по 3-6 сосудов. Вокруг сосудов нередко выявлялись лимфоциты

в виде небольших инфильтратов или отдельных клеток. Кроме того, в 71 АБ (24%) вблизи или вокруг вновь образованных сосудов выявлялись признаки организованных кровоизлияний в виде скоплений сидерофагов в различном количестве. В 14 АБ (4%) организованные кровоизлияния обнаружены в поверхностных слоях в области истончения и изъязвления покрышки.

Особое внимание при исследовании АБ уделялось состоянию их поверхностных слоёв, отделяющих атероматозные массы от просвета КС, - так называемая покрышка бляшек. Покрышка АБ имела различную толщину, в её составе определялись коллагеновые и эластические волокна, нередко с гиалинозом их. Среди волокон обнаруживались фибробласты и немногочисленные миоциты, а также липофаги, сидерофаги и лимфоциты в разных количествах и соотношениях. В 29 АБ (10%) покрышка была истончена над очагом атероматоза, резко инфильтрирована липофагами как в области истончения, так и на прилежащих к ней участках. В 21 АБ (7%) отмечалось истончение покрышки над очагом кальциноза, при этом в большинстве бляшек крупные кальцификаты проникали на их поверхность. В 34 АБ (11%) в области очагов атероматоза обнаружено изъязвление покрышки, при этом в просвете КС часто определялись компоненты бляшки - атероматозные массы, кристаллы холестерина, мелкие кальцификаты, липофаги. Все перечисленные компоненты могли служить материалом для эмболии дистальных отделов и ветвей внутренней сонной артерии, обуславливая риск возникновения ИНМК. К такому же эмбологенному материалу следует отнести организующиеся и организованные пристеночные тромбы, обнаруженные на поверхности 30 АБ (10%) в области истончения и изъязвления их покрышки.

В результате сопоставления данных микроскопического исследования «симптомных» и «асимптомных» АБ обнаружены статистически достоверные различия в их структуре, которые можно расценить как морфологические признаки более тяжелого атеросклероза у больных с ИНМК, чем у больных с асимптомным атеростенозом КС. Так, в «симптомных» АБ по сравнению с «асимптомными» при стенозе КС на 70-89% (2 группа АБ) в 1,5 раза чаще обнаруживалось преобладание очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза, в 2 раза чаще определялось истончение покрышки над атероматозными массами и её изъязвление, в 4 раза чаще обнаруживались пристеночные тромбы на поверхности бляшек (таблица 2); при стенозе на 90-95% (3 группа АБ) в «симптомных» АБ по сравнению с «асимптомными» в 2,4 раза чаще выявлялись кровоизлияния в бляшки (соответственно 41 и 15% АБ).

Таблица 2. Различия в структуре «симптомных» и «асимптомных» атеросклеротических бляшек каротидного синуса при его стенозе на 70-89%

Структурные компоненты и процессы	Частота выявления, %	
	«симптомные» бляшки (n=66)	«асимптомные» бляшки (n=105)
Очаги атероматоза, составляющие более 50% площади бляшки	98	67
Истончение покрышки в области очагов атероматоза	20	9
Изъязвление покрышки	21	9
Тромбы на поверхности бляшки	23	6

Примечание: уровень значимости различия показателей для «симптомных» и «асимптомных» бляшек составляет $p < 0,01$.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что ИНМК в бассейне артерий каротидной системы могут быть связаны не только с атеростенозом КС как таковым, но и с особенностями структуры АБ, что полностью согласуется с данными литературы. Так, на основании сопоставления клинических данных с результатами гистологического исследования бляшек, удалённых при КЭ, разными авторами установлено, что в патогенезе ИНМК в бассейне артерий каротидной системы ведущую роль играют, наряду с величиной бляшки и степенью обусловленного ею стеноза, такие процессы в АБ, как резкое прогрессирование атероматоза с инфильтрацией покрышки липофагами, её истончением и изъязвлением, а также формированием тромбов на поверхности бляшки [1; 3-6; 8]. Эти процессы характеризуют «нестабильную» структуру АБ, с которой связан повышенный риск возникновения ИНМК в результате тромбоза КС, атеро- и тромбоэмболии ветвей внутренней сонной артерии.

В результате проведённого исследования установлено, что ИНМК в бассейне артерий каротидной системы могли быть связаны с «нестабильной» структурой АБ в 28% случаев «симптомного» течения атеросклероза КС - у 27 больных (19%) со стенозом КС на 70-89% и у 12 больных (9%) со стенозом КС на 90-95%. Это, однако, не исключает и другие причины возникновения ИНМК у этих больных (например, атеротромбоз интракраниальных артерий, тромбоэмболия из сердца, тромбо- и атероэмболия из дуги аорты). Обращает на себя внимание весьма существенная частота обнаружения АБ с «нестабильной структурой» и в случаях «асимптомного» течения атеросклероза КС – 17% (у 18 больных (13%) со стенозом КС на 70-89% и у 6 больных (4%) со стенозом КС на 90-95%). При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на отсутствие указаний на перенесенные ИНМК в анамнезе, у таких больных с асимптомным стенозом КС нельзя исключить наличие «немых»

(бессимптомных) инфарктов мозга, частота которых, по данным литературы, может достигать 28% [2].

Значительное преобладание в случаях с «симптомными» АБ по сравнению с «асимптомными» частоты выявления очагов кровоизлияний при крайней степени выраженности стеноза КС указывает на возможную роль этого компонента в возникновении ИНМК в результате резкого увеличения объёма бляшки, а, следовательно, и степени стеноза КС. Однако более определённо судить о роли внутрибляшечного кровоизлияния в увеличении степени стеноза КС не представляется возможным в связи с большой давностью обнаруженных нами очагов кровоизлияний.

Разумеется, возникновение ИНМК при атеростенозах КС обуславливается в конечном счёте совокупностью многих факторов, в особенности состоянием регионарной и системной гемодинамики, реологических свойств крови, возможностями коллатерального кровообращения в мозге. Однако при несомненной значимости перечисленных выше факторов предиктором ИНМК в бассейне артерий каротидной системы при атеросклерозе КС остаётся атеросклеротическая бляшка со всеми свойственными ей структурными компонентами и процессами, определяющими прогрессирование стеноза, её тромбо- и эмбологенный потенциал и, таким образом, патогенез ИНМК в целом.

Заключение

Проведённое исследование подтвердило, что ИНМК, возникающие при атеросклерозе КС, могут быть связаны не только с атеростенозом как таковым, но и с характером течения атеросклероза, что находит отражение в морфологической структуре АБ. Сопоставительный анализ структуры АБ, удалённых при операции КЭ у больных с ИНМК в анамнезе и у больных с асимптомным атеростенозом, показал, что при гемодинамически значимом атеростенозе КС «симптомные» бляшки значительно чаще, чем «асимптомные», имеют «нестабильную» структуру, характеризующуюся резким преобладанием очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза, истончением покрышки и инфильтрацией её липофагами, изъязвлением покрышки, формированием тромбов и наличием другого потенциально эмбологенного материала на разрушенной поверхности АБ. АБ с «нестабильной» структурой могут обуславливать повышенный риск возникновения ИНМК в результате тромбоза КС, атеро- и тромболии дистальных отделов внутренней сонной артерии и её ветвей, в связи с чем такие АБ подлежат удалению при КЭ как у больных с ИНМК в анамнезе, так и у больных с асимптомным стенозом КС на 70% и более.

Список литературы

1. Очерки ангионеврологии [под ред. З.А. Суслиной]. - М. : Атмосфера, 2005. – С. 102-107.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. - М. : МЕДпресс-информ, 2006.
3. Bassiouny H., Sakaguchi Y., Mikucki S. et al. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis // Journal of Vascular Surgery. – 1997. – Vol. 26. – P. 585-594.
4. Carr S., Farb A., Pearce W. et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis // Journal of Vascular Surgery. – 1996. - Vol. 23. – P. 755-766.
5. Fisher M., Paganini-Hill A., Martin A. et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration and stroke pathogenesis // Stroke. – 2005. - Vol. 36. - P. 253-257.
6. Golledge J., Greenhalgh R., Davies A. The symptomatic carotid plaque // Stroke. – 2000. - Vol. 31. – P. 774-781.
7. Griffin M., Kyriacou E., Pattichis C. Juxtaluminal hypoechoic area in ultrasonic images of carotid plaques and hemispheric symptoms // Journal of Vascular Surgery. – 2010. - Vol. 52. – P. 69-76.
8. Husain T., Abbott C., Scott J., Gough M. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events // Journal of Vascular Surgery. – 1999. - Vol. 30. – P. 269-276.
9. Kakkos S., Griffin M., Nicolaides A. et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke // Journal of Vascular Surgery. – 2013. – Vol. 57. – P. 609-618.
10. Moore W., Barnett H., Beebe H. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad hoc Committee, American Heart Association // Circulation. - 1995. - Vol. 91. – P. 566-579.

Рецензенты:

Калашникова Людмила Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, г. Москва.

Максимова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, г. Москва.