

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ И ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Юсупов Р.Ю.<sup>1</sup>, Иваненко А.А.<sup>1</sup>, Михайличенко В.Ю.<sup>2</sup>, Самарин С.А.<sup>2</sup>, Древетняк А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

<sup>2</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru

В настоящее время сахарный диабет занимает лидирующее место среди всех заболеваний. Изменения в концентрации и составе липопротеинов, гиперинсулинемия и гипергликемия сами по себе способствуют развитию атеросклероза. Цель исследования: обосновать роль сахарного диабета как лидирующего фактора в развитии атеросклероза брахиоцефальных сосудов по сравнению с недиабетическим контролем. Нами были ретроспективно проанализированы истории болезни 51 пациента с сахарным диабетом, которым с 2010 по 2013 гг. в сосудистом отделении ИНВХ им. В.К. Гусака были выполнены операции на сонных артериях по поводу их атеросклеротического поражения. Контролем послужили 98 пациентов без сахарного диабета, прооперированных по поводу атеросклероза брахиоцефальных сосудов. Среди пациентов с сахарным диабетом у 76,5% (39 пациентов) были пролонгированные бляшки, у 23,5 % (12 пациентов) – локальные. Среди пациентов контрольной группы число пролонгированных и локальных бляшек составило 77,5% (76) и 22,5% (22) соответственно. Средняя протяженность бляшки в основной группе составила  $25,6 \pm 2,33$  мм, в контрольной –  $22,9 \pm 1,39$  мм. В группе пациентов с сахарным диабетом обращает на себя внимание высокий процент гетерогенных бляшек: 46% бляшек II типа и 37% бляшек III типа. Полностью гиперэхогенные бляшки были обнаружены в 5% случаев, полностью гипоэхогенные – также в 5% случаев, в 7% случаев не удалось установить структуру бляшки из-за кальциноза. Результаты ультразвуковой доплерографии не выявили статистически значимых отличий в протяженности и частоте встречаемости деструкции бляшки у пациентов с сахарным диабетом и без него. Однако согласно результатам патогистологического исследования наличие у пациента сахарного диабета 2-го типа относит его в группу риска образования нестабильной атеросклеротической бляшки, что значительно повышает риск возникновения тромбоза и соответственно ишемического инсульта.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклеротическая бляшка, внутренняя сонная артерия.

## PECULIARITIES OF MORPHOLOGY OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE OF INTERNAL CAROTID ARTERY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS BASED ON ULTRASOUND SCAN AND PATHOHISTOLOGICAL RESEARCH

Yusupov R.Yu.<sup>1</sup>, Ivanenko A.A.<sup>1</sup>, Mykhaylichenko V.Yu.<sup>2</sup>, Samarin S.A.<sup>2</sup>, Drevetnyak A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. VC. Gusaka, Donetsk, e-mail: pancreas1978@mail.ru

<sup>2</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru

At present, diabetes is a widespread disease. Changes in the concentration and composition of lipoproteins, hyperinsulinemia and hyperglycemia in themselves contribute to the development of atherosclerosis. Purpose of the study. To evaluate the effect of concomitant diabetes mellitus as a risk factor in patients with atherosclerotic lesion of brachiocephalic vessels. A retrospective analysis of case histories of 51 patients with diabetes who from 2010 to 2013 was performed. in the vascular department Invich them. VK. Gusak performed operations on the carotid arteries about their atherosclerotic lesions. A group of 98 patients without diabetes was formed as a control. Results. Among patients with diabetes mellitus, 76.5% (39 patients) had prolonged plaques, and 23.5% (12 patients) had localized plaques. Among patients in the control group, the percentage of prolonged and local plaques was 77.5% (76) and 22.5% (22), respectively. The average plaque length in the main group was  $25.6 \pm 2.33$  mm, in the control -  $22.9 \pm 1.39$  mm. In the group of patients with diabetes, a high percentage of heterogeneous plaques is noteworthy: 46% of type II plaques and 37% of type III plaques. Fully hyperechoic plaques were found in 5% of cases, completely hypoechoic plaques - also in 5% of cases, in 7% of cases it was not possible to establish the structure of the plaque due to calcification. The results of USDG did not reveal statistically significant differences in the extent and frequency of plaque destruction in patients with and without diabetes mellitus. However, according to the results of a histopathological study, the presence of type II diabetes

**mellitus in a patient places him at risk for the formation of unstable atherosclerotic plaque, which significantly increases the risk of thrombosis and, accordingly, ischemic stroke.**

---

Keywords: diabetes mellitus, atherosclerotic plaque, internal carotid artery.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одной из крупнейших мировых эпидемий. В 2015 г. во всем мире около 420 млн человек страдали СД 2-го типа. Согласно прогнозам к 2040 г. их число увеличится до 640 млн [1, 2].

Хорошо известно, что повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний имеют пациенты с СД 2-го типа. Их пораженность ишемическими инсультами в 2,5–3,5 раза выше по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом [3]. При изучении популяции больных с каротидных стенозом пациенты с СД 2-го типа встречаются в 45% случаев. За развитие атеросклероза ответственны множественные патофизиологические механизмы, способствующие воспалению сосудов и тромбозу. Вопрос, с чем связаны стремительный атерогенез и более тяжелое течение заболевания при сахарном диабете, широко обсуждается в научных кругах [4–6]. Риск развития атеросклероза у больных СД соотносят с нарушением липидного обмена, с прямым действием инсулина на стенку артерий, с изменениями в системе гемостаза и гемореологии. Пациенты с СД 2-го типа особенно подвержены воспалительным процессам, которые играют решающую роль в нестабильности бляшки [7]. Развитие нестабильных «взрывающихся» атеросклеротических бляшек указывают как одну из особенностей атеросклероза при сахарном диабете [8]. Интересен факт, что ремоделирование сонных артерий у пациентов с СД 2-го типа и у пациентов с СД 2-го типа и метаболическим синдромом происходит одинаково и не имеет морфологических отличий [9].

Установлено, что повышение жесткости стенки сонной артерии у больных СД 2-го типа связано с утолщением комплекса интима-медиа, что ускоряет процесс возникновения нестабильной атеросклеротической бляшки [10]. Помимо прочего, немаловажную роль играет наличие у пациентов с СД 2-го типа артериальной гипертензии [11], которая приводит к нарушению реологии крови и гемодинамики кровоснабжения головного мозга. Известен факт, что у больных СД 2-го типа на фоне артериальной гипертензии отмечаются повышение скорости кровотока в диастолу и снижение индекса пульсации, индекса цереброваскулярной реактивности, что связано с морфологическими изменениями в стенке сонной артерии и приводит к значительному снижению адаптационно-компенсаторных возможностей артерий головного мозга. Помимо утолщения комплекса интима-медиа, наблюдаются атрофия эластическо-мышечного каркаса среднего слоя сонной артерии и замещение специализированных элементов коллагеновыми волокнами, что влияет на демпфирующую функцию артерий и повышает количество осложнений [12]. Ключевыми факторами в

ускоренном развитии атеросклероза внутренних сонных артерий считают употребление никотина, неконтролируемую гипергликемию, что приводит к повышению показателей маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и металлопротеиназа-9 [13]. Исходя из этого понятной становится неэффективность только коррекции гликемического профиля на жесткость артерии и скорость образования атеросклеротической бляшки [14], поэтому терапия данной категории пациентов должна включать не только гипотензивные, антиангинальные и липидоснижающие препараты, но и обязательно ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [15].

Цель исследования: обосновать роль сахарного диабета как лидирующего фактора в развитии атеросклероза брахиоцефальных сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом.

**Материал и методы исследования.** В основу работы положен анализ результатов обследования и лечения 149 больных, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии отдела неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ИНВХ им. В.К. Гусака в период с 2008 по 2013 гг. У всех пациентов имелось мультифокальное поражение сосудов атеросклерозом, т.е., помимо поражения брахиоцефальных сосудов, были клинические признаки, подтвержденные инструментально, патологии сосудов нижних конечностей и сердца. Всем пациентам были выполнены операции на сонных артериях по поводу их атеросклеротического поражения. Пациенты были разделены на две группы. В группу сравнения вошел 51 пациент с сахарным диабетом. В качестве контроля была сформирована группа из 98 пациентов без сахарного диабета.

Обследование больных включало физикальное, общеклиническое исследования, ультразвуковое триплексное сканирование для определения морфологии бляшек и степени стеноза, СКТ головного мозга или магнитно-резонансную томографию мозга.

В ходе триплексного сканирования проводилась оценка:

- спектральных и линейных характеристик кровотока в зоне стеноза и в постстенотических отделах;
- свойств атеросклеротической бляшки, ее эмболоопасности (определялись форма бляшки, ее структура, характер поверхности);
- протяженности поражения (и выявление тандемных стенозов в сонной артерии);
- наличия у больного извитости, ее гемодинамической значимости.

В работе нами использовалась классификация, разработанная С.М. Stefen и соавторами (1989) и дополненная G. Geroulakos и соавторами (1993) [5], для характеристики состояния атеросклеротических бляшек:

- I тип (гомогенные) – полностью гипоэхогенная бляшка с тонкой эхогенной покрышкой;

- II тип (гетерогенная) – преимущественно гипэхогенная бляшка с наличием гиперэхогенных зон;
- III тип (гетерогенная) – преимущественно гиперэхогенная бляшка с наличием гипэхогенных зон;
- IV тип (гомогенная) – полностью гиперэхогенная бляшка;
- V тип – бляшка, не поддающаяся идентификации из-за выраженного кальциноза, вызывающего акустическую тень.

По распространенности бляшки подразделялись на локальные (протяженностью 1–1,5 см) и пролонгированные (более 1,5 см); по локализации – локальные (занимают одну стенку сосуда), эксцентрические и концентрические; по форме поверхности – гладкие и с неровной поверхностью (рис. 1).



*Рис. 1. Атеросклеротическая бляшка с изъязвлением у пациента с сахарным диабетом*

Кроме этого, было выполнено патогистологическое исследование атеросклеротических бляшек с частью стенки артерии, удаленной во время операции. Нами проведены параллели между гистологическим строением атеросклеротической бляшки и ультразвуковой картиной.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью набора лицензированных статистических программ Microsoft Office 2010 и STATISTICA 10.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Мы не выявили значимых различий в распространенности бляшек между пациентами основной и контрольной групп. Среди пациентов с сахарным диабетом у 76,5% (39 пациентов) были пролонгированные бляшки, у 23,5% (12 пациентов) – локальные. Среди пациентов контрольной группы процент

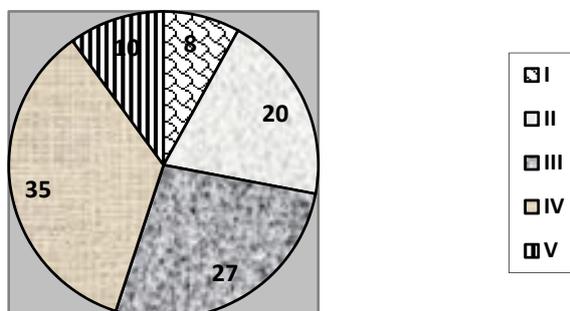
продолженных и локальных бляшек составил 77,5% (76) и 22,5% (22) соответственно. Средняя протяженность бляшки в основной группе составила  $25,6 \pm 2,33$  мм, в контрольной –  $22,9 \pm 1,39$  мм.

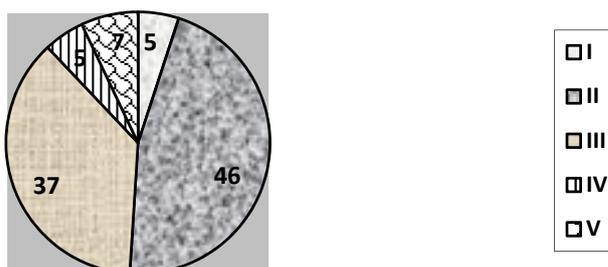
В литературе нет единого мнения по поводу влияния гипергликемии на процесс атеросклероза и нестабильности атеросклеротической бляшки, а также на кальциноз атеросклеротических бляшек. В ряде работ кальциноз, фиброз, некротический сердечник, внеклеточные липиды указываются как характерные особенности атеросклеротических бляшек у пациентов с сахарным диабетом [4].

На основании анализа данных триплексного сканирования нами не было установлено четких различий в частоте деструкции между сравниваемыми группами: в группе больных с сахарным диабетом деструкция бляшки встречалась в 51% случаев (26 пациентов), в группе контроля – в 43,9% случаев (43 пациента). Кальциноз бляшки был более распространен у пациентов без сахарного диабета – в 40,8% случаев (40 пациентов), чем у пациентов с сахарным диабетом – 23,5% случаев (12 пациентов) ( $p < 0,001$ ).

Сравнительная характеристика состояния атеросклеротических бляшек показала следующие результаты (рис. 2). В группе контроля суммарное количество пациентов с гетерогенными бляшками (II и III тип) составило 47%, чаще всего встречались полностью гиперэхогенные бляшки (35%). В 8% случаев выявляли полностью гомогенные бляшки, в 10% случаев структура бляшки не поддавалась идентификации из-за кальциноза.

В группе пациентов с сахарным диабетом обращает на себя внимание высокий процент гетерогенных бляшек: 46% бляшек II типа и 37% бляшек III типа. Полностью гиперэхогенные бляшки были обнаружены в 5% случаев, полностью гипозэхогенные – также в 5% случаев, в 7% случаев не удалось установить структуру бляшки из-за кальциноза.





Б

*Рис. 2. Распределение бляшек по типам согласно классификации С.М. Стефан и Г. Героулакос (А – пациенты без сахарного диабета; Б – с сахарным диабетом)*

Несколько иную картину показало патогистологическое исследование. Наличие нестабильной бляшки было выявлено у 68% больных с сахарным диабетом и у 54% больных контрольной группы. В 26% случаев были определены очаги кровоизлияния в бляшку. Было установлено, что при наличии нестабильной атеросклеротической бляшки отмечаются преобладание атероматозных масс, истончение, изъязвление и разрушение покрышки, а также ее инфильтрация липофагами и лимфоцитами, нахождение на ее поверхности потенциально эмбоологического материала (рис. 3).



*Рис. 3. Микропрепарат. Больной Р., 51 год. Атеросклеротическая бляшка из ВСА.*

*Окраска гематоксилином и эозином, х30*

Исходя из вышеизложенного мы видим, что верный на 100% диагноз можно установить только по данным гистологического исследования.

В Донецкой области зарегистрированы 15213 больных с инфарктом головного мозга, из них 4107 (27%) страдают сахарным диабетом. Летальность в течение первого года после инсульта составляет 35–38%, а в целом нарушения мозгового кровообращения являются причиной четверти всех смертельных исходов у больных сахарным диабетом. На Украине зарегистрированы 1 млн больных диабетом, среди них 11–14% инсулинозависимых. В возрасте старше 40 лет острые нарушения мозгового кровообращения возникают у больных сахарным диабетом в 1,5–2 раза чаще, чем без диабета, а в возрасте до 40 лет – в 3–4 раза чаще, причем со значительным преобладанием женщин.

Таким образом, несмотря на то, что существуют достоверные факторы влияния гипергликемии на развитие инсультов головного мозга, ее роль как фактора риска интра- и послеоперационных осложнений при выполнении каротидной эндартерэктомии остается спорной. Нами установлено, что больные сахарным диабетом с изъязвленными бляшками имели повышенные уровни D-димера и матриксной металлопротеиназы-8, чем те же больные с фиброзными бляшками ( $p=0,02$ ,  $p=0,01$  соответственно).

У больных сахарным диабетом уровень плазменного фибриногена был выше у пациентов с гипеохогенными бляшками ( $p=0,007$ ). Таким образом, была выявлена значительная корреляционная связь между уровнем внутритканевого фактора и D-димера у больных сахарным диабетом с симптомным заболеванием.

В соответствии с результатами нашего исследования установлено, что диабет является основным независимым фактором увеличения длины бляшки у пациентов, подвергающихся каротидной эндартерэктомии. Вследствие этого артериотомический разрез был более длинным, увеличивалось время пережатия внутренней сонной артерии. Диабет по сравнению с другими факторами риска оказывает значительно большее влияние на гистологическую структуру и число осложнений со стороны атеросклеротической бляшки. Следовательно, для этих пациентов целесообразно максимально раннее оперативное пособие.

При сахарном диабете наиболее выражено поражение внутренней сонной артерии, что проявляется в увеличении длины бляшки и выраженном кальцинозе. Сахарный диабет является зависимым фактором риска для развития сердечных и неврологических осложнений после каротидной эндартерэктомии.

## **Выводы**

1. Результаты УЗДГ не выявили статистически значимых различий в протяженности и частоте встречаемости деструкции бляшки у пациентов с сахарным диабетом и без него.

2. Наличие у пациента сахарного диабета 2-го типа относит его в группу риска образования нестабильной атеросклеротической бляшки, что значительно повышает риск возникновения тромбоза и соответственно ишемического инсульта.

3. Нами подтвержден факт особенности морфологического строения атеросклеротической бляшки, что необходимо учитывать при выполнении каротидной эндартерэктомии.

### Список литературы

1. Eilenberg W., Stojkovic S., Piechota-Polanczyk A., Kaider A., Kozakowski N., Weninger, J. Nanobachvili W. J., Wojta J., Huk I., Demyanets S., Neumayer C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is elevated in type 2 diabetics with carotid artery stenosis and reduced under metformin treatment. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. № 16. P. 98.

2. Zimmet P., Alberti K.G., Magliano D.J., Bennett P.H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016. Vol. 12. №. 10. P. 616–622.

3. Коротких А.В., Некрасов Д.А. Результаты выполнения каротидной эндартерэктомии у пациентов с сахарным диабетом // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017. Т. 18. № S6. С.100.

4. Ménégaut L., Masson D., Abello N., Denimal D., Truntzer C., Ducoroy P., Lagrost L., Pais de Barros J.P., Athias A., Petit J.M., Martin L., Steinmetz E., Kretz B. Specific enrichment of 2-arachidonoyl-lysophosphatidylcholine in carotid atheroma plaque from type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016. № 251. P. 339-347.

5. Кузнецов И.В. Диагностика атеросклеротического поражения сонных артерий в практике кардиолога // *Диабет и сердце*. 2011. Т. 6. №. 152. С.72-80.

6. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Болотина М.Г., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Оценка влияния ситаглиптина на жесткость артерий, показатели функции почек и почечного кровотока у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа // *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 20. № 3. С. 64-71.

7. Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., Самарин С.А. Сравнительная оценка различных методов хирургической коррекции аллоксанового сахарного диабета // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018. Т. 8. № 3. С. 52-57.

8. Scholtes V.P., Peeters W., van Lammeren G.W., Howard D.P., de Vries J.P., de Borst G.J., Redgrave J.N., Kemperman H., Schalkwijk C.G., den Ruijter H.M., de Kleijn D.P., Moll F.L., Rothwell P.M., Pasterkamp G. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis*. 2014 Vol. 235. № 2. P. 418-423.
9. Рзаева Р.А. Наличие метаболического синдрома не влияет на толщину комплекса "интима-медиа" и интерадвентициальный диаметр магистральных сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99. № 2. С. 235-239.
10. Воробьева Ю.В., Сливкина В.С. Ультразвуковая диагностика особенностей поражения сосудистой стенки сонных артерий при сахарном диабете 2 типа // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015. № 4S. С. 40а.
11. Гринцов А.Г., Михайличенко В.Ю., Алексеенко А.А., Нестеров Н.А., Шестопалова А.Д., Самарин С.А. Результаты трансплантации и ретрансплантации культур клеток поджелудочной железы у больных молодого возраста, страдающих сахарным диабетом 1 типа // *Таврический медико-биологический вестник*. 2017. Т. 20. № 3-2. С. 86-91.
12. Сафронов М.А., Трифонова К.С., Криштоп В.В., Демидов В.И. Структурные особенности поражения общих сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа // *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, XIV областной фестиваль "Молодые ученые - развитию ивановской области"*. 2018. С. 25-27.
13. Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., Самарин С.А. Патофизиологические аспекты липидного и фосфолипидного обмена у крыс при инфаркте миокарда и сахарном диабете // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27395> (дата обращения: 04.02.2020).
14. Казаков Ю.И., Касьяненко А.П., Соколова Н.Ю., Бакулина А.В., Яковлев А.О. Отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии у больных с сахарным диабетом II типа // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017. Т. 23. № 2. С. 98-106.
15. Михайличенко В.Ю., Самарин С.А., Пилипчук А.А. Возможность использования трансплантации культур клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у крыс // *Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии / Ответственный за выпуск и составитель В.И. Давыдкин*. 2018. С. 296-303.