

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Максимова Александра Сергеевна

**КОМПЛЕКСНОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МРТ И
УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ
МОЗГОВОГО КРОВотоКА И СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У
БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АОРТЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Буховец Ирина Львовна

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Социальное значение атеросклероза	13
1.2 История изучения атеросклероза. Морфологическая характеристика атеросклеротической бляшки	18
1.3 Методы визуализации атеросклеротических изменений сосудистой стенки	22
1.4 Изменения мозговой гемодинамики при стенозе сонных артерий	26
1.4.1 Возникновение понятия о критическом стенозе.....	26
1.4.2 Влияние степени стеноза на функциональный резерв	27
1.4.3 Венозная система головного мозга при атеросклерозе каротидного бассейна.....	30
1.5 Взаимосвязь структуры атеросклеротической бляшки и цереброваскулярного резерва	33
1.6 Возможности современных методов диагностики в оценке цереброваскулярного резерва	36
1.6.1 Функциональные тесты.....	36
1.6.2 Методы оценки реактивности мозговых сосудов	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	44
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	44
2.2 Инструментальные методы исследования	49
2.2.1 Ультразвуковое исследование магистральных артерий головы	49
2.2.2 Магнитно-резонансная томография	51
2.2.2.1. Магнитно-резонансная томография сонных артерий	52
2.2.2.2. Магнитно-резонансная томография аорты.....	55

2.3	Функциональные тесты.....	56
2.3.1	Дыхательные пробы	57
2.3.1.1	Проба с задержкой дыхания.....	57
2.3.1.2	Проба с гипервентиляцией.....	58
2.3.2	Проба с сублингвальным приемом нитроглицерина.....	59
2.3.3	Надблоковый тест.....	59
2.4	Методы статистической обработки результатов.....	60
2.5	Дизайн исследования	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ		64
3.1	МРТ с контрастным усилением в визуализации атеросклеротического поражения стенки аорты	64
3.2	Ультразвуковая оценка состояния артериального и венозного кровотока у больных со стенозом брахиоцефальных артерий до и после хирургической коррекции.....	72
3.3	Оценка взаимосвязи цереброваскулярной реактивности головного мозга и МРТ картины атеросклеротической бляшки сонных артерий	90
3.4	МРТ с контрастным усилением в определении взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий и аортальной стенки	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		105
ВЫВОДЫ		112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		116

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смертности во всем мире. Процентная доля случаев преждевременной смерти от ССЗ варьируется от 4% в странах с высоким уровнем дохода до 42% в странах с низким уровнем дохода. Несмотря на то, что значительная часть ССЗ предотвратима, распространенность ССЗ продолжает возрастать, главным образом из-за неадекватности профилактических мер. На сегодняшний день растущее осознание странами мира того факта, что случаи преждевременной смерти от ССЗ и других неинфекционных заболеваний снижают производительность, тормозят экономический рост и создают серьезные социальные проблемы в большинстве стран, стимулировало значительный интерес к новым подходам в диагностике и лечении ССЗ. Атеросклероз представляет собой системное заболевание, которое лежит в основе ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда) и цереброваскулярных заболеваний (инсульт) и является причиной значительной доли ССЗ. Доля смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) среди мужчин составляет 46 %, от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) – 34 %; среди женщин на ИБС приходится 38 %, на ЦВБ – 37 %. В абсолютных цифрах: из 17,3 млн летальных исходов ССЗ инфаркты миокарда явились причиной 7,3 млн случаев смертей, а инсульты – 6,2 млн случаев [18]. В основе профилактики атеросклероза лежит здоровый образ жизни, правильное питание с низким содержанием жира и соли, адекватная физическая активность, отказ от курения. При обнаружении атеросклеротического поражения в каком-либо сосудистом бассейне, главной целью становится предотвращение дальнейшего развития и прогрессирования поражения [182]. Атеросклеротическая бляшка может располагаться в любом артериальном сосуде, но на первом месте по частоте, интенсивности, объему поражения стоит бифуркация сонных артерий, коронарные артерии и аорта [161]. Поражение атеросклерозом коронарных, сонных артерий и аорты является жизнеугрожающей патологией.

Растущая во всем мире проблема атеросклероза, вместе с достижениями в области технологий визуализации, способствуют разработке и созданию новых методов оценки дегенеративных изменений стенок артерий при атеросклерозе [159]. Актуальной является проблема оценки морфологии атеросклеротических бляшек, дегенеративных изменений стенок артерий, сопровождающихся образованием на них жировых бляшек, рубцовой ткани и утолщения артериальной стенки. Для визуализации этих процессов в последнее время широко используется магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная ангиография (МРА) [1, 83].

Кроме этого при атеросклеротическом поражении сосудов каротидного бассейна крайне важна оценка состояния мозгового кровотока. Стенозирующий атеросклероз сосудов головного мозга является одним из заболеваний, которое наряду с развитием артериальной недостаточности, приводит к венозным расстройствам мозгового кровообращения, поэтому на этапе предоперационной подготовки важен анализ параметров не только артериального, но и венозного звена мозгового кровообращения. В настоящее время уделяется все большее внимание роли изменения венозной гемодинамики в патогенезе атеросклеротического поражения каротидного бассейна, проводятся исследования с целью объективизации показателей венозного кровотока и выработки критериев диагностики и лечения [7, 25, 96, 93, 95]. Однако по-прежнему трактовка клинических данных чрезвычайно затруднена вследствие существенной вариабельности как анатомических, так и физиологических параметров венозного кровотока сосудов шеи и головного мозга [11, 97].

Высокая степень летальности больных со стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга ассоциирована с риском возникновения ишемических нарушений мозгового кровообращения [145]. На начальных стадиях развития атеросклероза возможно консервативное лечение с назначением гиполипидемической, гипотензивной и антиагрегантной терапии. При значительном атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов давно и широко используется хирургическая реваскуляризация. Среди методов

хирургического лечения атеросклеротического поражения сонных артерий, применяемых для восстановления кровотока, используются операции транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием (ТБАС) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). При стенозе каротидного бассейна наиболее часто выполняется КЭЭ – оперативное вмешательство, направленное на удаление атеросклеротической бляшки из сонной артерии, позволяющее устранить гемодинамически значимый стеноз и предотвратить артерио-артериальную эмболию [41, 138, 210, 215].

Для получения более полной картины о состоянии мозгового кровотока, исследование дополняется оценкой цереброваскулярного резерва, т.е. способности системы мозгового кровообращения компенсировать гемодинамические нарушения. Для оценки цереброваскулярного резерва, как правило, используются функциональные пробы, влияющие на исследуемый орган, увеличивая до возможного предела его функциональную нагрузку и фармакологические препараты, воздействующие на кровеносное русло органа или ткани. По типу сосудорасширяющих стимулов способы измерения реактивности можно разделить на три группы: стимулы физической (компрессионные пробы, пробы с изменением положения тела, пробы с физической нагрузкой), метаболической (гиперкапнические, гипероксические пробы) и фармакологической природы (пробы с ацетазоламидом, нитроглицерином, аденозином и т. д.). Для пациентов с гемодинамически значимым стенозом каротидного бассейна наиболее безопасными и несложными в проведении являются гиперкапническая проба с задержкой дыхания и гипероксическая с форсированным дыханием [48]. При выявлении у пациента отрицательной либо парадоксальной реакции кровотока на проводимую стимуляцию во время проведения функционального тестирования, повышается риск периоперационных сосудисто-мозговых осложнений.

На сегодняшний день взаимоотношения цереброваскулярной реактивности у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий и конкретными структурными характеристиками (типами) выявленных

атеросклеротических бляшек остаются малоизученными. В связи с этим актуальной является возможность сопоставить структуру бляшки пораженной артерии, визуализированной с помощью МРТ, и реактивность сосудов головного мозга, определяемой с помощью ультразвуковых методик у пациентов с каротидным атеросклерозом. Важно помнить, что не только степень стенозирования артерии может влиять на реактивность сосудов головного мозга, но и морфологическая структура атеросклеротической бляшки.

Таким образом, риск периоперационных сосудисто-мозговых осложнений обуславливает повышенные требования к определению показаний для хирургического лечения. Поэтому на дооперационном этапе важна не только оценка степени стеноза, скоростных показателей кровотока в пораженной артерии и в сосудах головного мозга, но также не должна оставаться без внимания оценка цереброваскулярного резерва и непосредственной структуры атеросклеротической бляшки.

Цель

Разработать методы визуализирующей оценки атеросклеротического поражения стенки аорты и брахиоцефальных артерий, а также функционального резерва мозгового кровообращения по данным комплексного использования ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Разработать методику количественной характеристики атеросклеротических изменений аортальной стенки по данным МРТ с контрастным усилением.
2. Изучить параметры артериального и венозного кровотока головного мозга и цереброваскулярного резерва у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий в дооперационный период, в том числе в условиях функциональных тестов и в ранние сроки после реконструктивных операций на сонных артериях.

3. Оценить взаимосвязь структуры атеросклеротической бляшки внутренней сонной артерии по данным МРТ без контрастирования и цереброваскулярной реактивности головного мозга при ультразвуковой доплерографии у пациентов со стенозирующим поражением сонных артерий.
4. Изучить взаимосвязь атеросклеротического поражения сонных артерий и аортальной стенки по данным контрастированной МРТ у пациентов с распространенным атеросклерозом.

Научная новизна

1. Впервые разработана технология МР-томографической оценки состояния аортальной стенки у пациентов с атеросклеротическим поражением для ранней диагностики и оценки риска механического надрыва при формировании аневризмы по данным контрастированной МРТ.
2. Впервые разработана методика комплексной ультразвуковой оценки состояния артериальной и венозной гемодинамики у пациентов с каротидным атеросклерозом до операции КЭЭ, в условиях функциональных тестов и после хирургической коррекции.
3. Доказана взаимосвязь структуры атеросклеротической бляшки каротидных артерий, визуализированной по данным МРТ без контрастного усиления, и реактивности сосудов головного мозга по данным УЗДГ. По данным оценки МР томографической картины структуры бляшки внутренней сонной артерии, можно предполагать состояние функционального резерва головного мозга: бляшки с микрогеморрагиями, как правило, соответствуют истощенности функционального резерва головного мозга в стеноз-зависимом бассейне, липидные бляшки с преобладанием липидного ядра – сохранности цереброваскулярного резерва.

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработанная методика МР-томографического контрастированного исследования атеросклеротических поражений крупных сосудов может быть использована как дополнительная независимая техника исследования атеросклероза, в том числе при проспективных исследованиях не только хирургических, но и консервативных методов антиатеросклеротической терапии. Методы контрастированной МРТ позволяют улучшить диагностику риска расслаивания, разрыва аневризматических атеросклеротических поражений и выработать дополнительные критерии к их опережающему хирургическому ведению.
2. Методы ультразвуковой оценки артериального и венозного кровотока являются адекватным способом оценки мозговой гемодинамики и цереброваскулярного резерва в условиях реконструктивных операций на сонных артериях. Использование гиперкапнической нагрузки позволяет оценить состояние системы мозгового кровообращения и цереброваскулярного резерва, что является одним из важных факторов в определении тактики хирургического вмешательства.
3. Выявленная взаимосвязь структуры каротидной атеросклеротической бляшки и реактивности сосудов головного мозга расширяет и дополняет существующие представления о цереброваскулярной реактивности у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. Бляшки с микрогеморрагиями индуцируют истощение функционального резерва головного мозга, тогда как липидные бляшки с преобладанием липидного ядра, как правило, сочетаются с сохранным цереброваскулярным резервом.

Методология и методы исследования

Объектом исследования является атеросклеротическое поражение сонных артерий и аорты, а также реактивность сосудов головного мозга. Предметом исследования являются механизмы и визуализационные МРТ проявления процессов атеросклеротического поражения аорты и сонных артерий, а также механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения. Работа представляет собой экспериментальное исследование эффектов накопления контраста парамагнетика в стенке аорты, сонных артериях, а также исследование эффектов функциональных тестов на реактивность сосудов головного мозга с применением соответствующих способов статистической обработки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с распространенным атеросклерозом системное атеросклеротическое поражение проявляется при проведении МРТ аорты с контрастным усилением картиной накопления контраста парамагнетика в аортальной стенке. По характеру накопления выделяются два основных типа: очаговый и диффузно-распространенный тип аккумуляции.
2. Атеросклеротические бляшки каротидных артерий с микрогеморрагиями в их толще сопровождаются критическим нарушением цереброваскулярной реактивности с отрицательной либо парадоксальной реакцией кровотока (ИР на стороне стеноза $< 0,9$), что может рассматриваться как показание к каротидной эндартерэктомии.

Реализация и внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ и могут быть использованы в

других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения атеросклероза аорты и брахиоцефальных артерий. Получен патент (2554213 от 15.04.2014 г.) «Способ оценки риска ишемического нарушения мозгового кровообращения».

Личный вклад соискателя

Аналитический обзор литературы, дизайн исследования, постановка цели и задач, обработка, анализ и интерпретация научных данных, апробация результатов исследования, подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы выполнены лично автором.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на:

1. Научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2014);
2. Четвертой научной сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» (Кемерово, 2014);
3. XX Всероссийском Съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2014);
4. VI Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (Троицк, 2014);
5. III Съезде врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа (Красноярск, 2014);
6. Конгрессе российской ассоциации радиологов (Москва 2014, 2015);
7. 18-ой ежегодной научной сессии общества сердечно-сосудистой магнитно-резонансной томографии (Ницца, 2015);
8. 32-ой ежегодной научной встрече Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии (Эдинбург, 2015);
9. IV Съезде кардиологов Сибирского Федерального округа (Томск, 2015);

10. XVI Ежегодном научно-практическом форуме молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментально кардиологии» (Томск, 2016);
11. IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016» (Москва, 2016).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 38 работ, из них 8 статей в отечественных журналах из списка ВАК; один патент (Пат. 2554213 от 15.04.2014 г.); 27 тезисов в материалах международных (15), всероссийских (11) и региональных (1) конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами, 13 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, главы собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 220 источников, из них 100 работ отечественных и 120 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Социальное значение атеросклероза

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации взрослого населения индустриально развитых стран [18, 139]. К ним относятся: ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни сосудов головного мозга и периферических артерий, тромбозы различных локализаций [128]. В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения в структуре общей смертности в России, ССЗ заболевания составляют 57%. Большинство из этих случаев связано с болезнями, обусловленными атеросклерозом артерий [5, 71]. В Российской Федерации цереброваскулярные болезни (ЦВБ) остаются одной из главных причин смертности населения. В последние годы имеется выраженная тенденция к снижению смертности в большинстве стран мира, но, несмотря на это, инфаркт мозга в структуре первичной заболеваемости составляет в среднем 27 % и является одной из главных причин инвалидизации [11, 14]. Ключевые факторы риска, стимулирующие развитие атеросклероза включают в себя:

- 1) социальные факторы – курение, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, неправильное питание с избытком соли и жиров;
- 2) сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение [182].

Также существуют и другие факторы риска: наследственность, мужской пол и преклонный возраст [18, 104, 209]. Показано, что при повышении уровня холестерина более 8,5 ммоль/л, в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений; при сочетании с артериальной гипертензией – в 9 раз; при курении, наличии гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии – в 16 раз [212].

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, которое не ограничивается одним сосудистым бассейном, а распространяется по всему организму. Клинические проявления в большинстве случаев зависят от локализации и прогрессирования поражения. Чаще всего в атеросклеротический процесс вовлекаются коронарные артерии, артерии нижних конечностей, цереброваскулярные сосуды, а также аорта. Наличие симптоматики в определенной области, например, острого коронарного синдрома – при атеросклерозе коронарных артерий, транзиторных ишемических атак – при поражении сонных артерий головного мозга, предполагает тщательное дообследование всех остальных сосудистых бассейнов [158].

Атеросклеротическая бляшка может располагаться в любом артериальном сосуде [53, 56] но на первом месте по частоте, интенсивности, объему поражения стоит бифуркация сонных артерий, коронарные артерии и аорта [50, 161]. Аорта, являясь самым крупным сосудом, испытывает максимальные нагрузки и больше других артерий подвержена повреждающим факторам. При этом повреждение может локализоваться как в отдельных участках аорты, так и на всем протяжении. Атеросклероз аорты опасен своими осложнениями (расслоение, аневризма аорты) при этом атеросклеротическое поражение аорты долгое время может оставаться бессимптомным. Наиболее распространенной причиной ишемических инсультов является стено-окклюзирующее атеросклеротическое поражение ветвей дуги аорты, а именно устья ВСА [183]. Нередко такие инсульты происходят без какой-либо предшествующей симптоматики [165]. В связи с этим, с целью предотвращения развития серьезных осложнений существует необходимость превентивного обследования пациентов, входящих в группу риска [88]. Скорость прогрессирования стенозов зависит от многих факторов и поэтому у одних пациентов атеросклеротические изменения в сосудах развиваются стремительно, у других – прогрессируют медленно, иногда оставаясь стабильными в течение многих лет [2, 58]. Основной целью всех имеющихся современных методов лечения атеросклероза является замедление прогрессирования заболевания и предотвращение развития инсульта. Отдельного внимания заслуживает

диагностика венозного инсульта головного мозга, обусловленного нарушением кровотока в церебральных сосудах без поражения артериального русла, который, по различным данным, встречается в 0-5% от всех случаев инсульта [23, 30, 40].

Существует две патогенетические модели развития нарушения мозгового кровообращения (НМК) при стенозирующем поражении сонных артерий: гемодинамическая и модель артерио-артериальной эмболии из бляшек; возможен также смешанный вариант [70, 87]. Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии приводит к снижению перфузионного давления выше уровня её поражения и, как следствие этого, снижению перфузионного давления в ветвях ВСА. При стенозах любой степени НМК могут возникать по механизму артерио-артериальной эмболии. В этом случае клиническое значение имеет изъязвление и/или разрыв бляшки и развитие тромбоза просвета сосуда над бляшкой. Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, проявляющийся в виде повреждающего локального воздействия потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций [36]. Лечение атеросклероза сонных артерий зависит от степени стеноза и состояния больного. На ранних стадиях возможно консервативное лечение с назначением гиполипидемической, гипотензивной и антиагрегантной терапии [16]. Определение показаний к лечению пациентов с каротидными стенозами обычно основывается на анализе различных аспектов: неврологическая симптоматика, степень стенозирования, морфология бляшки сонной артерии [58]. Среди хирургических методов лечения атеросклеротического поражения сонных артерий, применяемых для восстановления кровотока, используются операции транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием (ТБАС) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Вместе с тем проблема выбора вида вмешательства остается актуальной. На сегодняшний день проведено значительное количество рандомизированных многоцентровых исследований результатов каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования. Наиболее часто выполняется КЭЭ – хирургическое вмешательство, направленное на удаление атеросклеротической бляшки из сонной артерии, позволяющее

устранить гемодинамически значимый стеноз и предотвратить артерио-артериальную эмболию [41, 44]. Следует также отметить, что окклюзирующие заболевания брахиоцефальных артерий, которые не были подвергнуты хирургическому лечению, дают от 5 до 12 % новых инсультов [58].

По данным исследования SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy), в котором приняло участие 1200 пациентов, было выявлено, что частота осложнений в виде ипсилатерального инсульта или летального исхода до 30-го дня после операции, в группе со стентированием составила 6,8 %, в группе КЭЭ – 6,3% [144]. Во французском исследовании EVA-3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) приняло участие 527 пациентов, и было определено, что совокупный показатель «летальность + инсульт» после КЭЭ составил 3,9 %, после стентирования – 9,6 % [133]. Американские исследования SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) и CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) также были посвящены изучению этой проблемы. В первое исследование было включено 307 пациентов из 29 клиник США, во второе – 504 пациента. В исследовании SAPPHERE совокупный показатель «летальность + инсульт» составил 7,3 % после КЭЭ и 4,4 % – после стентирования. Поскольку в это исследование было включено более 70 % больных с асимптомными стенозами, эти данные следует рассматривать в рамках первичной профилактики [194]. В исследовании CAVATAS совокупный показатель «летальность + инсульт» составил 5,9 % после КЭЭ и 6,4 % – после стентирования [43, 111]. Резюмируя результаты, полученные в данных исследованиях, становится очевидным, что осложнения в виде летального исхода или ипсилатерального инсульта чаще встречаются после проведения стентирования. В повседневной практике показания к лечению с использованием инвазивных технологий обычно основываются на степени стеноза, наличии и выраженности неврологической симптоматики пациента, в то время как выбор между КЭЭ и ТБАС обычно проводится с учетом особенностей сосудистой и местной анатомии пациента, морфологии бляшки [58]. Таким образом, решение о

выборе метода хирургического лечения в конечном итоге следует принимать индивидуально для каждого пациента.

Данные, полученные при Фремингемском исследовании сердца: продолжительность жизни после острого инфаркта миокарда оценивается в 14 лет, после острого инсульта – в 9 лет, после осложнений атеросклероза периферических артерий – в 16 лет [112]. В тех случаях, когда у пациентов случается повторный острый инсульт или инфаркт на фоне предшествующего острого инсульта, продолжительность жизни сокращается до четырех лет. Когда пациенту диагностировали атеросклероз периферических артерий, и он в прошлом уже перенес острый инфаркт или инсульт, продолжительность жизни сокращается до 1,5 лет. И наконец, продолжительность жизни пациентов с повторным острым инфарктом миокарда или острым инсультом на фоне предшествующего острого инфаркта составляет менее 5 месяцев.

Таким образом, очевидно, что риск периоперационных сосудисто-мозговых осложнений обуславливает повышенные требования к определению показаний для хирургического лечения.

1.2 История изучения атеросклероза. Морфологическая характеристика атеросклеротической бляшки

Изучение механизмов атеросклеротического поражения артерий началось более ста лет назад. На сегодняшний день нет единой теории патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза [2, 52]. Во второй половине 19 века Рудольфом Вирховым была выдвинута воспалительная теория атеросклероза, которая в дальнейшем была забыта, и долгое время основной гипотезой развития атеросклероза было повышение холестерина в плазме крови. Первые публикации данной липидной теории появились в работах А. И. Игнатовского и Н. Н. Аничкова. А. И. Игнатовский предположил, что развитие атеросклероза происходит за счет употребления продуктов с высоким содержанием холестерина [154, 189]. Несомненно, наиболее значительными можно считать липидно-инфильтрационную теорию (Н. Н. Аничков, С. С. Халатов, 1913) о патологических изменениях в органах кроликов (главным образом в аорте) при кормлении их холестерином. Согласно этой теории атеросклероз развивается вследствие инфильтрации в стенку артерий экзогенного (пищевого) холестерина. В последующем (1946) Н. Н. Аничков и С. С. Халатов сформулировали инфильтративно-комбинационную теорию патогенеза, согласно которой в развитии заболевания большую роль играет не только (и не столько) пищевой, сколько эндогенный холестерин, а также белково-липидные взаимоотношения и нарушения регулирующего влияния нейроэндокринных механизмов. Вклад Н. Н. Аничкова в изучение атеросклероза огромен. Идеи ученого продолжают развиваться во многих лабораториях мира и находят всё новое и новое экспериментальное подтверждение. Огромное количество исследований патоморфологии атеросклероза выполнены и выполняются сегодня именно на этой модели [34]. В 1976 г. R. Ross и J. A. Glomset модифицировали оригинальную теорию Р. Вирхова и предложили рассматривать атеросклероз как воспалительное заболевание с нарушением проницаемости и повреждением эндотелия в ответ на разнообразные метаболические, механические, химические

или инфекционные повреждения [45, 139, 202]. Существуют и другие теории: перекисная, моноклональная, генетическая и иммунологическая; все теории и гипотезы патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух концепций. Одна из них исходит из того, что в развитии атеросклероза «повинны» липиды (в современном понимании – липопротеины) и некоторые белки, например, фибриноген плазмы крови, и что таким образом, начало атеросклероза «вносится» в артериальную стенку из крови. Другая концепция объединяет теории и гипотезы, в которых главное значение как первопричине развития атеросклеротического процесса придается изменениям клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки, наступающим под воздействием различных факторов [33]. Каждая из теорий имеет определенные клинические подтверждения и научное обоснование, но ни одна из них не является всеобъемлющей и не может, как монотеория, объяснить все механизмы развития атеросклероза. Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения, объясняющего патогенез атеросклеротического поражения сосудов.

Морфологические особенности атеросклеротической бляшки (АСБ) определяют клиническое и прогностическое значение атеросклероза [35]. Артериальная стенка имеет трехслойную структуру. Внутренний – эндотелиальный слой, или интима, выстлана однослойным плоским эпителием, средний – мышечный слой, или медиа, состоит из гладкой мускулатуры и эластических волокон и располагается непосредственно под эндотелием, третий (наружный) слой – адвентиция, состоит из фиброзной ткани и содержит тучные клетки, нервные окончания и микрососуды. Развитие атеросклеротического поражения сосудистой стенки – сложный многостадийный процесс. В настоящее время установлено, что еще до повреждения эндотелия компоненты крови начинают взаимодействовать с эндотелиальной поверхностью. В частности, холестерин, липопротеиды низкой плотности и их активная составляющая аполипопротеиды способны проникать в субэндотелиальное пространство и, подвергаясь окисдации, воздействовать на эндотелиальные клетки. В связи с этим

начальный этап атеросклероза характеризуют как ответ на удержание атерогенных частиц [27]. Начальные изменения при атеросклерозе включают в себя адгезию лейкоцитов крови к активированным клеткам эндотелиального монослоя интимы, направленную миграцию связанных лейкоцитов, а также созревание моноцитов в макрофаги и поглощение ими липидов с образованием пенистых клеток. Прогрессирование поражения представляет собой миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) из меди в интиму, пролиферацию этих клеток и усиленный синтез макромолекул внеклеточного матрикса, таких как: коллаген, эластин и протеогликаны. Пенистые клетки в условиях гипоксии и окислительного стресса склонны к апоптозу [208, 219]. Внеклеточные липиды, полученные от мертвых или умирающих макрофагов и ГМК, накапливаются в центральной части бляшки, образуя так называемое липидное ядро. Растущие атеросклеротические бляшки содержат также кристаллы холестерина и микрососуды. Конечной и самой опасной стадией развития атеросклеротической бляшки, вызывающей большую часть осложнений, является тромбоз, с формированием пристеночного тромба, который существенно ограничивает проходимость сосуда и в большинстве случаев становится причиной эмболии [160, 166, 178].

В 1995 г. Стэри (Stary) предложил классификацию типов атеросклеротических поражений, которые можно рассматривать как стадии развития атеромы. Эта классификация признана большинством кардиологов мира [62]. По данной классификации выделяется шесть стадий атеросклеротических поражений артериальных сосудов:

- **первая стадия** — начальные изменения в эндотелии с образованием отдельных пенистых клеток;
- **вторая стадия** — скопление пенистых клеток и клеток миоцитарного происхождения, перегруженных липидами с образованием липидных пятен и липидных полосок;

- **третья стадия** – стадия переходных поражений, схожа со второй стадией, но при этом появляются внеклеточные липиды;
- **четвертая стадия** – образование атеромы со сформировавшимся липидным ядром;
- **пятая стадия** – атеросклеротическая бляшка имеет липидное ядро и фиброзную покрышку;
- **шестая стадия** – осложненная фиброатерома, происходит разрывы бляшки, кровоизлияния в бляшку, интрамуральные тромбозы [8].

На сегодняшний день в клинической практике для предотвращения серьезных осложнений атеросклероза, крайне важным остается вопрос не только о выявлении степени поражения атеросклерозом артериальных сосудов, но и определении структуры атеросклеротической бляшки.

1.3 Методы визуализации атеросклеротических изменений сосудистой стенки

На сегодняшний день для визуализации и оценки атеросклеротического поражения сосудов применяются различные методы: рентгеновская ангиография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография, методы радионуклидной диагностики и ультразвуковые методы исследования.

Совсем недавно рентгеновская ангиография была золотым стандартом диагностики и визуализации сосудов, но, учитывая свои инвазивные характеристики, сложность, возможные осложнения, стоимость, этот метод в настоящее время заменяется другими не менее эффективными неинвазивными методами диагностики [22, 134].

МСКТ занимает значимое место в диагностике пациентов с сосудистой патологией. А. Н. Коков и др. в своем исследовании особенностей атеросклеротической кальцификации сосудистой стенки коронарных и брахиоцефальных артерий по данным МСКТ получили, что у пациентов до 60 лет при мультифокальном атеросклерозе наблюдается более выраженный кальциноз коронарных артерий. В старшей возрастной группе отличия между мультифокальным поражением и атеросклерозом одного сосудистого бассейна нивелируются, кроме того, показано, что плотность бляшек каротидного и коронарного бассейнов достоверно связана с возрастом пациентов [63]. МСКТ ангиография уже давно перешла из «новых» в область рутинного клинического применения. Существует потребность в применении диагностического метода, позволяющего неинвазивно и с высокой точностью оценить сосудистые структуры на большом протяжении. МСКТ ангиография предоставляет также возможность одновременной визуализации калибра и диаметра сосуда и получения изображения под различными углами при единственном сборе данных в труднодоступных для обычной ангиографии областях. В настоящее время используется как основной способ предоперационного исследования в хирургии

аорты и периферических сосудов [22]. МСКТ ангиография позволяет также оценить состояние цереброваскулярного кровообращения. Основные достоинства метода состоят в неинвазивности, скорости выполнения, высоком разрешении, доступности и большей чувствительности к широкому спектру сосудистой патологии. Особые преимущества – визуализация не только просвета, но и стенки сосуда и окружающих его тканей. По результатам компьютерно-томографической ангиографии брахиоцефальных артерий можно выявить стеноз, а также установить гемодинамическую значимость, рассчитать его степень и оценить структуру бляшки. За одно сканирование возможна оценка состояния коллатерального кровообращения, в том числе Виллизиевого круга, а также интракраниальных ветвей (передние, средние и задние мозговые артерии). Этот метод неocenим в диагностике извитостей и петлеобразований ВСА и определении их гемодинамической значимости. Хорошо известными ограничениями КТ остаются: наличие рентгеновского излучения, вероятность возникновения аллергических реакций на контрастные препараты, невозможность применения у пациентов с выраженной почечной недостаточностью.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является безопасной неинвазивной методикой, позволяющей визуализировать просвет сосуда и его стенку [55, 176]. С помощью МРТ можно визуализировать, а также количественно оценить все основные компоненты атеросклеротической бляшки, в том числе, фиброзную ткань, кальцинированный и липидный компоненты бляшки [132]. В настоящее время МРТ с контрастным усилением стала одним из наиболее информативных методов визуализации атеросклеротических бляшек, оценки их состояния и структуры [67, 175]. Контрастированная МРТ обеспечивает уникальные преимущества для визуализации компонентов атеросклеротической бляшки и определения нестабильности бляшки *in vivo* [125, 127, 136, 147, 168, 200]. Многие исследования подтверждают данные, полученные с помощью МРТ гистологически [144, 188, 195]. Наличие внутрибляшечных кровоизлияний или внутрипросветного тромба также могут быть визуализированы с помощью МРТ. [113, 114, 130, 142]. Кроме этого обоснована эффективность применения МР-

венографии в выявлении нарушений венозного оттока из полости черепа и причин обструкции вен [77]. При этом и у МРТ существует ряд ограничений: невозможность проведения исследования у пациентов с кардиостимуляторами и другими металлическими имплантами, клаустрофобия и длительное время, необходимое для получения изображений, а также высокая стоимость данного вида исследования.

Среди методов радионуклидной визуализации наиболее информативным является позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ), совмещенная с рентгеновским компьютерным томографом (КТ) – ПЭТ-КТ [74]. Появление ПЭТ-КТ и возможности детального изучения структуры сосудистой стенки привело к росту заинтересованности в разработке РФП для применения в ангиологии. Среди наиболее перспективных РФП можно назвать отражающую метаболическую активность клеток ^{18}F -фтордезоксиглюкозу, специфичные к молекулам сосудистой клеточной адгезии-1 препараты ^{18}F -4V [1] и ^{64}Cu -TNP [179], специфичный для апоптоза аннексин-V, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [184], отражающие протеазную активность, меченые РФП низкомолекулярные ингибиторы матриксных металлопротеиназ [171], а также РФП, специфичные для интегринов эндотелиальных клеток [129]. Таким образом, препараты для радионуклидной визуализации перспективны для неинвазивного определения воспаленных, склонных к разрыву, АСБ. Их ограниченная способность обеспечивать анатомические подробности была преодолена за счет слияния КТ и ПЭТ. Необходимо также отметить некоторые ограничения использования этого метода, в первую очередь – высокая стоимость оборудования, а, следовательно, и самого исследования, и риск появления нежелательных аллергических реакций на введение РФП.

Большое значение в диагностике и принятии клинических решений для определения показаний к оперативным вмешательствам на каротидных сосудах имеют ультразвуковые методы исследования: В-режим, спектральный Допплер, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) артерий, которое является широкодоступным для скрининга и диагностики сосудистых поражений [37, 58].

Триплексное сканирование позволяет оценить состояние сосудистых стенок общей, внутренней и наружной СА на всем доступном для визуализации протяжении, определить толщину комплекса «интима-медиа» (КИМ) (известно, что утолщение КИМ по данным УЗИ более чем на 1 мм свидетельствует о наличии атеросклеротического (нестенозирующего) поражения) [21, 22, 68], также дает возможность определить степень стеноза, извитость и петлеобразование артерий и оценить реактивность цереброваскулярного резерва головного мозга. Однако не всегда ультразвуковое исследование дает четкое представление о степени стабильности бляшки [86, 89]. Появление новых методов, таких как визуализация В-потока, трехмерная эхография и использование контрастных агентов для ультразвукового исследования способствует улучшению получаемых изображений. Неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность динамического наблюдения и невысокая стоимость являются основными достоинствами УЗ-методов.

Таким образом, своевременная диагностика крайне важна, поскольку вовремя принятые меры позволяют существенно снизить риск развития ишемического инсульта [32, 107]. Любой метод имеет свои ограничения, преимущества и недостатки и выбор оптимального алгоритма диагностики определяется применимо к каждому клиническому случаю отдельно.

1.4 Изменения мозговой гемодинамики при стенозе сонных артерий

1.4.1 Возникновение понятия о критическом стенозе

Основные пути доставки крови к головному мозгу – это две коллатеральные внутренние сонные артерии (ВСА) и основная артерия (ОА). В качестве главного пути кровоснабжения ГМ выступают внутренние сонные артерии, в которых часто возникают стенотические атеросклеротические повреждения [86, 103]. Это в свою очередь может приводить к инсультам, транзиторным ишемическим атакам и когнитивным нарушениям, т.е. к изменениям, снижающим качество жизни пациента и приводящим к инвалидизации. [64, 149, 151]. Синергетический эффект стеноза церебральных артерий и брахиоцефальных артерий может увеличить риск ишемического инсульта [106]. Значительную роль в механизме инсульта играют анатомические вариации Виллизиева круга [170]. «Классический» вариант Виллизиева круга имеет симметричную форму и формируется начальным сегментом передней мозговой артерии, передней соединительной артерией, супраклиноидным сегментом внутренней сонной артерии, задней соединительной артерией и начальным сегментом задней мозговой артерии. Существует ряд других вариантов: отсутствие передней соединительной артерии; отсутствие одной задней соединительной артерии; отсутствие передней и одной задней соединительной артерии; задняя трифуркация (отхождение задней мозговой артерии от внутренней сонной); задняя трифуркация при одновременном отсутствии передней соединительной артерии; отсутствие всех соединительных артерий; передняя трифуркация (отхождение обеих передних мозговых артерий от внутренней сонной артерии одной стороны) и др. [48]. В случае классического варианта Виллизиева круга (замкнутый круг) кровоток в парных артериях симметричный, обеспечивается равномерное кровоснабжение участков головного мозга, а компенсационные способности в норме могут поддерживать необходимую скорость потока даже в случае окклюзии ВСА [141, 211]. В случае, когда Виллизиев круг разомкнут

(отсутствует та или иная артерия) в течение длительного периода жизни ситуация может оставаться стабильной и потребность мозга в кислороде и питательных веществах может обеспечиваться в полной мере за счет компенсационных возможностей и перераспределения крови по сосудам головного мозга. Пациенты с атипично сформированным артериальным кругом основания мозга оказываются более предрасположенными к нарушениям мозгового кровообращения и транзиторным ишемическим атакам. В патологических условиях, с присоединением атеросклеротического и гипертонического поражения сосудов головного мозга со всеми их последствиями и необходимостью мобилизации коллатерального кровообращения некоторые вариации строения артерий головного мозга превращаются в одно из звеньев сложного патогенетического комплекса острых нарушений мозгового кровообращения [13].

Для принятия решения о хирургической реконструкции СА с целью предотвращения грубых нарушений мозгового кровообращения наиболее значимым является определение степени стеноза. В повседневной практике для оценки степени стеноза чаще всего применяются ультразвуковые методы и МРТ. При измерении степени стеноза сонной артерии очень важна максимальная точность. Из существующих индексов определения степени стеноза наиболее объективным и распространенным является индексы стеноза NASCET и ECST, разработанные в ходе рандомизированных исследований в США и Европе в 1991 году. Согласно NASCET различают: малый стеноз (0-29 %), умеренный (30-50 %), выраженный (50-69 %), критический (70-99 %) стенозы, а также окклюзию (100 %). Особенно важной является возможность градации стенозов менее 50 %, не подлежащих хирургической коррекции и стенозов более 75 %, которые подлежат хирургическому лечению.

1.4.2 Влияние степени стеноза на функциональный резерв

Вероятность развития инсульта у пациентов с атеросклерозом сосудов головы и шеи зависит от размеров атеросклеротической бляшки, ее морфологии,

локализации, состояния цереброваскулярной реактивности, наличия предшествующих эпизодов церебральной ишемии и ряда других причин, таких как повышенное артериальное давление, наличие сахарного диабета [72]. Часто при оценке риска инсульта учитывается только степень сужения артерий и не принимаются во внимание гемодинамические эффекты дистальнее стеноза и цереброваскулярный резерв (ЦВР). ЦВР характеризует насколько сильно от исходного значения может увеличиваться или уменьшаться перфузия головного мозга после стимуляции [207]. В случае, когда стеноз сонной артерии гемодинамически значимый, происходит уменьшение церебрального перфузионного давления выше стенозирования. При этом система ауторегуляции церебральных артериол максимально задействуется для поддержания мозгового кровотока. Дальнейшее снижение перфузионного давления приводит к максимальному расширению артериол, мозговой кровоток при этом уменьшается и потенциально увеличивается риск инсульта [121]. Ранее было показано, по данным ультразвукового дуплексного сканирования с функциональными нагрузочными пробами, при критических стенозах брахиоцефальных артерий происходит снижение динамических показателей мозгового кровообращения: индекса церебрального перфузионного резерва, индекса фотореактивности, уровня ауторегуляции [80].

Для нормальной функциональной активности головного мозга важно поддержание мозгового кровотока в физиологических пределах при изменениях церебрального перфузионного давления [217]. Эту функцию обеспечивают механизмы ауторегуляции, в частности адаптация регионарной скорости кровотока к энергетическим потребностям нейронов [117, 199, 217]. Сохранность цереброваскулярного резерва обеспечивает функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения. Существует два основных подхода к измерению ЦВР. Первый подход – это прямое измерение ЦВР мозговой ткани с помощью поток-зависимых методов визуализации – позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), радиоизотопных методов, КТ или МР перфузии до и после сосудорасширяющего стимула. Второй подход предполагает измерение скорости

потока дистальнее поражения (обычно в средней мозговой артерии) с помощью транскраниальной доплерографии (ТКД) до и после сосудорасширяющего стимула. При этом показатели ЦВР во многом определяют способность системы мозгового кровообращения компенсировать гемодинамический дефицит [47]. Сосудорасширяющие стимулы включают в себя повышение уровня CO_2 в крови (например, использование пробы с задержкой дыхания или вдыхание газовой смеси с высоким содержанием CO_2) и фармакологические пробы с ацеталозамидом, нитроглицерином. С целью прогнозирования возможного развития последующих ишемических инсультов крайне важно правильное определение степени гемодинамических нарушений. В соответствии с концепцией W. J. Powers о хронических гемодинамических нарушениях у пациентов с окклюзионными цереброваскулярными заболеваниями, нарушение гемодинамики состоит из двух последующих механизмов. Первый механизм (ауторегуляторная вазодилатация артериол) – характеризуется увеличением объема мозгового кровотока дистальнее окклюзионного поражения, с нормальной регионарной скоростью мозгового кровотока. При дальнейшем снижении регионарного цереброваскулярного сопротивления и исчерпании возможностей ауторегуляторной вазодилатации начинает действовать второй механизм – усиление извлечения кислорода из эритроцитов. Когда наступает предел и этому механизму, снижение регионарной скорости кровотока приводит к прогрессирующему нарушению функциональной активности нейронов и ишемическому повреждению [64, 123].

По данным рандомизированного исследования, проведенного коллективом авторов NASCET в 1991 году, было показано, что при симптомном стенозе ВСА каротидная эндартерэктомия значительно снижает риск ипсилатерального инсульта головного мозга [185]. Преимущество КЭЭ менее ясно у пациентов с бессимптомным стенозом высокой степени. Например, в исследовании хирургического лечения бессимптомного каротидного стеноза, умеренное снижение на 5,4 % абсолютного риска инсульта в течение 5 лет у пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий, которым была сделана КЭЭ, требует

дополнительного серьезного рассмотрения хирургических рисков [193]. Ранее было показано, что функциональная оценка перфузии сердца и мозга позволяет дифференцировать пациентов высокого риска с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарного и каротидного бассейнов для выбора оптимальной тактики хирургического лечения [51]. При планировании операции КЭЭ, безусловно, необходимым является не только оценка степени стеноза, структуры атеросклеротической бляшки, но и оценка реактивности сосудов головного мозга для определения тактики оперативного вмешательства и предотвращения интра- и послеоперационных осложнений.

1.4.3 Венозная система головного мозга при атеросклерозе каротидного бассейна

Артериальная и венозная системы неразрывно связаны между собой, поэтому раздельное исследование по системам или бассейнам вне связи с центральной гемодинамикой – нефизиологично [78, 98]. В настоящее время все большее внимание уделяется роли расстройств венозного кровообращения при стенозе сонных артерий, проводятся исследования с целью объективизации показателей венозного кровотока и выработки критериев лечения [4, 8, 10, 96, 93]. Современная концепция физиологии венозного кровотока предполагает, что преимущественное направление венозного дренирования зависит от положения тела пациента [213]. Если в горизонтальном положении практически 90% крови оттекает по яремным венам, то в вертикальном положении вследствие падения давления внутри яремных вен происходит их коллапс с полным или практически полным прекращением кровотока по ним [190]. Основной объем венозного оттока в вертикальном положении осуществляется по многочисленным внутри- и внепозвоночным сплетениям, суммарная емкость которых превышает суммарную емкость яремных вен. Соотношение кровотока между яремными венами и позвоночными сплетениями в положении лежа и стоя зависит от многих параметров, в том числе и от тонуса этих вен. Трактовка клинических данных

чрезвычайно затруднена вследствие существенной вариабельности как анатомических, так и физиологических параметров венозного кровотока сосудов шеи и головного мозга [11, 85, 206]. Ранее показано, что гемодинамически незначимая по радиологическим критериям экстравазальная компрессия брахиоцефальных вен у пациентов с асимметричными типами бифуркации брахиоцефальных вен является причиной латентного внутричерепного венозного застоя [79]. Нарушения венозного оттока приводят к развитию венозного застоя, что, в свою очередь, вызывает венозно-артериальный дисбаланс (несоответствие венозного оттока артериальному притоку), повышение внутричерепного давления, повышение периферического сосудистого сопротивления головного мозга, «вазоспазм» интракраниальных артерий, вторичное снижению артериального притока по сонным и позвоночным артериям, а также ухудшение перфузии головного мозга [10, 12]. В работе Семенова С.Е. и др. при обследовании пациентов с интракраниальным венозным застоем в результате обструкции ВЯВ, были сформулированы критерии гемодинамической значимости обструкции ВЯВ по данным УЗ триплексного сканирования на уровне шеи: снижение ЛСК в месте хронической обструкции в 3 и более раза по сравнению в нормой (при обструкции 70%), увеличение площади контралатеральной ВЯВ в 1,5 и более раза при левосторонней обструкции более 50%, увеличение КА площадей ВЯВ, снижение ЛСК пораженной вены в 3 раза и более при обструкции 70%, увеличение ЛСК в 2 раза и более в противоположной вене при правосторонней обструкции 70%, увеличение КА ЛСК ВЯВ до 5 и более при 50 % обструкции справа и 70 % слева [90].

Существует показатель артериовенозного соотношения (ПАВС), который является маркером церебральной венозной дисциркуляции на экстракраниальном уровне. Этот показатель рассчитывается исходя из значений площадей и линейных скоростей кровотока общих сонных артерий и внутренних яремных вен, в норме равен 67-77% и снижается при острых и подострых нарушениях венозного оттока[23]. Ранее было выявлено наличие значимой взаимосвязи кардиальной и церебральной гемодинамики, в частности ПАВС коррелирует с

размерами правого предсердия, фракцией выброса левого желудочка, скоростью кровотока в аорте, показателем периферического сопротивления сонных артерий на экстра- и интракраниальном уровнях, индексом цереброваскулярного резерва [19].

При нарушениях венозного оттока уменьшаются реактивность мозговых сосудов и церебральный перфузионный резерв, суживается гомеостатический диапазон, в пределах которого функционирует система мозгового кровообращения [60, 99].

Для уточнения причин и степени нарушения венозного оттока на уровне шеи используют ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), селективную контрастную флебографию, сцинтиграфию и компьютерную томографию. Каждый из этих методов имеет преимущества и недостатки. УЗДС позволяет достоверно оценивать скорость кровотока, взаимоотношения сосудов с окружающими тканями, но имеет ограничения, поскольку для исследования доступен сравнительно небольшой участок брахиоцефальных вен. Селективная контрастная флебография позволяет установить локализацию поражения, состояние клапанов, наличие тромбозов, но с другой стороны она связана с определенным риском при введении контрастного вещества, часто неоправданным при данной патологии [10]. Сцинтиграфия не дает информации об окружающих вены структурах [96]. Стандартная компьютерная томография позволяет оценивать диаметр вен и их взаимоотношения с окружающими структурами только в поперечных срезах, но не отображает характеристик потока крови, а кроме того, сопровождается лучевой нагрузкой. Развитие МРТ и магнитно-резонансной ангиографии (МРА) открывает новые возможности для получения мультипланарных изображений всего комплекса венозных синусов головного мозга, магистральных вен шеи и верхних отделов средостения [76].

Следовательно, перед проведением операции КЭЭ наряду с артериальным звеном следует уделять внимание оценке функционирования и венозного звена церебрального кровотока для адекватной оценки состояния мозговой гемодинамики.

1.5 Взаимосвязь структуры атеросклеротической бляшки и цереброваскулярного резерва

Существуют следующие концепции, объясняющие прогрессирование и нестабильность АСБ:

- 1) артериального ремоделирования, предложенная S. Glagov и соавт. [124];
- 2) разрушения внутренней эластической мембраны, как пускового механизма разрушения бляшки [146];
- 3) нестабильности [39].

На сегодняшний день ведущей является давно сформулированная концепция [20, 100], определяющая, что основную роль в прогрессировании атеросклеротических бляшек и нарушении их стабильности играют *vasa vasorum* бляшки, развивающиеся при ее патологической васкуляризации. По мере развития атеросклеротической бляшки *vasa vasorum* обильно врастают в нее и создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов, проникновения атерогенных липидов и формирования микрогеморрагий внутри бляшки [75, 218]. Такие изменения могут привести к артерио-артериальной эмболии и церебральному инсульту. В последние годы в пользу данной концепции представлены результаты многих исследований [181, 205].

В ряде исследований показано, что при увеличении степени суммарного стеноза магистральных артерий головы более 50%, например, выраженное сочетанное окклюзирующее поражение обеих ВСА и позвоночных артерий, происходит нарушение цереброваскулярного резерва в виде снижения реакции на все сосудорасширяющие стимулы (ортостаз, нитроглицерин, гиперкапния) и увеличения реакции в ответ на антиортостатическую вазоконстрикторную нагрузку [204]. Важно помнить, что не только степень стенозирования артерии может влиять на реактивность сосудов головного мозга, но и непосредственная морфологическая структура атеросклеротической бляшки. Существуют несколько

методов оценки морфологии атеросклеротических бляшек и измененных стенок артерий. В последнее время в этой области наиболее широко используются ультразвуковые методы, МРТ и МРА [1, 67, 163]. Ультразвуковые методы дают возможность оценить структуру бляшки и отнести ее по классификации, описанной в 1993 г. G. Geroulakos и пр., к одному из пяти типов: однородные эхонегативные (мягкие) бляшки с наличием (или без) эхопозитивной (плотной) покрышки; преимущественно эхонегативные; преимущественно эхопозитивные; однородные эхопозитивные (плотные) бляшки; бляшки, в которых обширная кальцификация создает интенсивную акустическую тень [33].

Для контрастированной МРТ, которая позволяет достаточно подробно описать структуру бляшки существует модифицированная классификация американских кардиологов (АНА). Согласно этой классификации выделяют шесть основных типов бляшек [122]:

- 1) толщина стенки приближена к нормальной без кальцинатов;
- 2) диффузное или эксцентричное утолщение интимы без кальцинатов;
- 3) бляшка с липидным или некротическим ядром, окруженным фиброзной капсулой с возможными кальцинами;
- 4) бляшка с возможным повреждением фиброзной покрышки, наличием кровоизлияния или тромбоза;
- 5) кальцинированная бляшка;
- 6) фиброзированная бляшка без липидного ядра и возможно небольшими кальцинами.

Высокая стоимость и возможные аллергические реакции на контрастный препарат ограничивают проведение МРТ с контрастированием у отдельных пациентов, поэтому на сегодняшний день появляются исследования по оценке структуры бляшки на бесконтрастном изображении [73,82].

Для оценки состояния цереброваскулярного сосудистого резерва при атеросклеротическом поражении сосудов шеи и головного мозга широко используются радионуклидные методы и методы ультразвуковой диагностики. При этом проведение нагрузочного тестирования, направленного на активацию механизмов ауторегуляции, позволяет зарегистрировать локальные и/или генерализованные нарушения цереброваскулярной реактивности.

Парадоксальным образом взаимоотношения цереброваскулярной реактивности у пациентов с гемодинамически значимым стенозом брахиоцефальных артерий и конкретными структурными характеристиками (типами) выявленных атеросклеротических бляшек остаются малоизученными. В связи с этим актуальной является возможность сопоставить структуру бляшки пораженной артерии, визуализированной с помощью МРТ, и реактивность сосудов головного мозга, определяемой с помощью ультразвуковых методик у пациентов с каротидным атеросклерозом. В дальнейшем это поможет хирургам правильно спланировать объем операции, ведение пациента в раннем послеоперационном периоде, а также определить тактику дальнейшего лечения.

1.6 Возможности современных методов диагностики в оценке цереброваскулярного резерва

1.6.1 Функциональные тесты

Перфузионный резерв характеризует резервные возможности сосудистой системы в обеспечении адекватного мозгового кровотока. Он определяется способностью системы мозгового кровообращения компенсировать гемодинамические нарушения в условиях необходимости дополнительного усиления кровотока головного мозга. Зависит от сочетанного действия всех анатомических и функциональных источников компенсации: состояния коллатерального кровообращения соединительных артерий Виллизиева круга, проходимости артерий. Для количественного исследования кровотока головного мозга важнейшим является определение перфузионного резерва – способности головного мозга увеличивать кровоток в приносящих артериях в соответствии с максимальными метаболическими запросами мозга, или при искусственном снижении сосудистого сопротивления на уровне микроциркуляторного и веноулярного звена кровеносной системы мозга [33, 69]. **Ауторегуляция мозгового кровообращения** представляет собой феномен независимости уровня кровотока через головной мозг от изменений в определенных пределах как артериального, так и венозного давления. Количественной характеристикой ауторегуляции мозгового кровообращения являются показатели **реактивности**. Рипп Т. М. и соавторы в своей работе дают определение реактивности как суммы ответных реакций подвижных систем организма в виде непрерывных и взаимосвязанных процессов резерва (потенциальные возможности ответа на предъявляемое изменение условий функционирования системы) и ауторегуляции (способность к восстановлению прежнего состояния или генетически детерминированное поддержание гомеостаза) [38]. Реактивность сосудов головного мозга – способность реагировать на изменяющиеся условия функционирования системы кровообращения. Показатели реактивности отражают

возможность мозговых сосудов изменять свой диаметр в ответ на воздействие различного рода специфических стимулов. Таким образом, реактивность мозговых сосудов рассматривается как интегральный показатель адаптивных возможностей всей системы мозгового кровообращения [15, 24]. Для оценки органного перфузионного резерва, как правило, используются нагрузочные пробы, влияющие на данный орган, увеличивая до возможного предела его функциональную нагрузку, воздействуя на кровеносное русло органа или ткани в сторону увеличения либо уменьшения в нем кровотока. Таким образом, объективная оценка цереброваскулярной реактивности основывается на сопоставлении ответных реакций сосудов головного мозга на стандартные функциональные тесты физической или химической природы [48, 169].

Для того чтобы обеспечить питательными веществами и кислородом различные области головного мозга, мозговой кровоток тщательно регулируется, находящимися в сложном взаимодействии регуляторными контурами: нейрогенным, гуморальным, метаболическим и миогенным. Механизмы метаболических связей обеспечивают увеличение кровотока в активных областях [115, 140], а ауторегуляция способствует тому, что кровоток поддерживается в условиях изменения перфузионного давления [150].

Для более цельного представления о функциональном состоянии и возможностях мозгового кровообращения необходимо исследовать кровоток, как в покое, так и в условиях функциональных тестов, обеспечивающих вазоконстрикторную или вазодилататорную реакции, что позволяет оценить различные соответствующие компоненты компенсации. Развивающиеся вазодилататорные или вазоконстрикторные реакции являются результатом сочетанного действия миогенного, неврогенного и метаболического механизмов ауторегуляции [6, 48]. Таким образом, способы измерения ЦВР можно разделить на три группы по типу сосудорасширяющих стимулов: стимулы физической, метаболической и фармакологической природы [28].

Стимулы физической природы, действие которых связано с созданием временной локальной гипотензии или гипоперфузии (либо гипертензии и гиперперфузии) преимущественно вовлекают миогенный механизм регуляции мозгового кровообращения, направленный на стимуляцию кровотока и возвращение к исходному физиологическому состоянию. Доминирование тех или иных механизмов регуляции и компенсации кровообращения зависит от типа физической нагрузки, ее интенсивности и способности организма адаптироваться к ней [28]. К стимулам физической природы для оценки ЦВР относятся:

- Компрессионные пробы, которые являются наиболее простым способом снижения перфузии в бассейне крупных сосудов. Результатом компрессии наступает быстрое, хотя и кратковременное, повышение регионарного мозгового кровотока вследствие вазодилатации [29, 57]. Также применяются пробы Вальсальвы [42, 186], Стукея, Квеккенштедта [26];
- Постуральные пробы с изменением положения тела обследуемого из горизонтального в наклонное головой вверх или вниз в течение нескольких минут. Эти пробы приводят к возникновению временной гипоперфузии в ортостатическом и гиперперфузии – в антиортостатическом положении [46];

Осуществление миогенного механизма регуляции мозгового кровотока происходит за счет реакции гладких мышц артериальных сосудов мозга на изменение внутрисосудистого давления. Повышение давления приводит к сокращению мышечной оболочки артерии и сужению артерий, снижение давления – к расслаблению мышечной оболочки и расширению артерий.

Стимулы химической (метаболической) природы воздействуют как непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, так и дистанционно – на синокаротидную зону. К стимулам этой группы относятся дыхательные пробы:

- Гиперкапническая проба с вдыханием в течение нескольких минут газовой смеси, содержащей 5-8% CO_2 . Увеличение содержания углекислого газа в плазме крови приводит к раздражению рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечных элементов сосудистой стенки, следствием чего является расширение артериолярного русла. Это сопровождается общим снижением периферического сопротивления и увеличением скоростных параметров кровотока в крупных интракраниальных артериях [110];
- Проба с задержкой дыхания – по механизму сходна с гиперкапническим тестом. Расширение артериолярного русла и увеличение кровотока в крупных внутримозговых сосудах возникает в результате повышения уровня эндогенного CO_2 за счет временного прекращения поступления кислорода [177, 203];
- Гипоксическая проба основана на хорошо известном факте повышения кровоснабжения мозга при уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе или артериальной крови [148];
- Проба с гипервентиляцией (гипероксическая с вдыханием O_2), во время которой развивается состояние гипоксии и гипероксии, что в норме вызывает сужение как крупных, так и мелких мозговых артерий, однако не приводит к резким изменениям давления в микроциркуляторном русле, что способствует поддержанию адекватной перфузии головного мозга [155]. При атеросклерозе БЦА в условиях пробы с гипервентиляцией динамика изменения скоростных параметров кровотока в СМА на стороне стенозированной ВСА почти незаметна [28].
- Проба с дозированным гиперкапническим и гипоксическим воздействием основана на постепенном нарастании концентрации CO_2 и снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Существуют три метода моделирования гиперкапнической гипоксии: метод возвратного дыхания, дыхание через дополнительное мертвое пространство, ингаляция CO_2 [33]. В

работе Ворожцовой И. Н. было показано, что комбинированное воздействие гиперкапнии и гипоксии в виде проб по методу дыхания через дополнительное мертвое пространство и возвратного дыхания равноценно классической гиперкапнической пробе по эффективности воздействия на вазодилатационный компонент цереброваскулярной реактивности, при этом не требует использования аппаратуры для создания газовых смесей [17].

Стимулы фармакологической природы широко используются при экспериментальных и клинических исследованиях механизмов регуляции мозгового кровообращения. Для этого применяется огромное количество фармакологических препаратов, наиболее часто проводятся пробы с ацетазоламидом, нитроглицерином, аденозином – обладающими сосудорасширяющим действием. Например, по данным церебральной томосцинтиграфии с ^{99m}Tc -ГМПАО у больных с асимптомным стенозом ВСА в исходном состоянии асимметрия мозгового кровотока выражена слабо, на фоне пробы с аденозином возрастает и становится диагностически значимой [61, 66].

К наиболее широко используемым в качестве нагрузки тестам относятся дыхательные пробы. Углекислый газ рассматривается как один из главных факторов метаболической регуляции цереброваскулярного сопротивления. Подбор проб осуществляется в зависимости от состояния больного, поэтому иногда обосновано использование модифицированных проб, более простых и безопасных для пациента.

1.6.2 Методы оценки реактивности мозговых сосудов

Для оценки реактивности мозговых сосудов применяются методы радионуклидной диагностики, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [191], позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [135, 192], магнитно-резонансной томографии [118, 120, 164], транскраниальной

ультразвуковой доплерографии (ТКДГ) [109, 216], метод инфракрасной спектроскопии с проведением функциональных тестов. Все эти методы оценивают остаточную емкость церебральных артерий в ответ на вазодилатацию или вазоконстрикцию под действием различных функциональных проб.

Во многих исследованиях было показано [197, 153], что ПЭТ является наиболее информативным методом оценки ЦВР. ПЭТ дает возможность количественной оценки регионарного ЦВР, объема церебральной крови, и фракции экстракции кислорода, что делает золотым стандартом исследования перфузии головного мозга [105]. Высокая стоимость оборудования, техническая сложность, ограничение пространственного разрешения, и радиационное облучение, ограничивает возможность использования этого метода в рутинной практике.

Другой метод, который также используется для количественной оценки ЦВР – ОФЭКТ [162, 187]. ОФЭКТ ГМ дает возможность оценить перфузию и метаболический статус мозговой ткани, дополняя анатомические данные, полученные при других исследованиях. ОФЭКТ позволяет определить анатомически сохранные области, при этом области ГМ со сниженным метаболизмом выявляются на изображении ОФЭКТ в виде зон с низким уровнем поглощения. В НЦССХ им. А. Н. Бакулева было проведено исследование, в котором по данным ОФЭКТ ГМ с ^{99m}Tc -ГМПАО в покое и при проведении нагрузочной пробы с персантином, у 56 % больных до реконструктивной операции на БЦА выявлена асимметрия кровоснабжения той или иной степени в бассейнах критически стенозированной ВСА с признаками гипоперфузии очагового характера областей полушарий [3]. ОФЭКТ требует повторных измерений, до и после введения химического препарата, что увеличивает радиационное облучение и приводит к ошибкам, связанным с артефактами движения и гетерогенным вымыванием индикатора [173].

Тест с **ацетазоламидом** является наиболее часто используемым. Увеличение церебрального кровотока при введении ацетазоламида происходит дозозависимо. Так, после введения 0,5 г препарата мозговой кровоток увеличивается на 5% через

5 мин, достигая максимального уровня (увеличение на 30%) через 10 мин, и сохраняется на данном уровне в течение 20 мин. Через 30 мин после инъекции 1 г ацетазоламида мозговой кровоток увеличивается на 66%, а 2 г - на 94%. Истинная величина ЦВР определяется приростом мозгового кровотока при максимальной вазодилатации по сравнению с покоем. Проба с **аденозином** основана на том, что данный препарат является вазодилататором с коротким биологическим периодом полужизни. Его внутривенная инфузия в дозе 140 мкг/кг/мин вызывает изменение мозгового кровотока на 4-й минуте 6-минутного введения. При этом, увеличение церебрального кровообращения выражено в большей степени, чем при использовании ацетазоламида. После внутривенной инъекции **аминофиллина** церебральный кровоток изменяется через 15 мин. При сохраненном ЦВР происходит снижение мозгового кровотока, а скорость утилизации кислорода тканью мозга не изменяется. Введение аминофиллина вызывает незначительную гипервентиляцию и снижение PaCO_2 . Однако, наряду с этим, он оказывает прямое вазоконстрикторное влияние на мозговые сосуды. Точный механизм его воздействия на церебральную микроциркуляцию до конца не изучен. Определение ЦВР с помощью перфузионных агентов требует двойного введения радиофармпрепарата (в покое и на пике нагрузки). Используемые для оценки церебрального кровотока перфузионные агенты накапливаются в ткани мозга и длительное время там сохраняются. В данном случае интервал между двумя исследованиями составляет 24-48 часов, в течение которых состояние мозгового кровообращения может измениться [49].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в последние 10–15 лет стала применяться в качестве перспективного метода оценки церебральной гемодинамики с охватом всего головного мозга. Существует два основных варианта получения МР-перфузии: с использованием внутривенного контрастирования (контрастная перфузия) и без использования контрастного вещества (бесконтрастная перфузия) [81]. С помощью магнитно-резонансной томографии получают изображения головного мозга в зависимости от уровня оксигенации крови кислородом (Blood oxygenation level-dependent – BOLD) в

ответ на один из вышеперечисленных нагрузочных стимулов [108, 198]. Кроме того, методика маркировки артериальных спинов позволяет измерять ЦВР в покое и при воздействии вазодилататорных раздражителей, обеспечивая количественную оценку показателей ЦВР [118, 120, 164]. Невозможность проведения исследования у пациентов с различными металлическими имплантатами и высокая стоимость оборудования ограничивают применение МРТ в повседневной практике.

Альтернативным методом ПЭТ, ОФЭКТ или МРТ в оценке ЦВР является ТКДГ – простой и неинвазивный метод, который позволяет достаточно быстро и точно измерить скоростные показатели кровотока в крупных мозговых артериях. При использовании сосудорасширяющего стимула этот метод также позволяет оценить ЦВР как у здоровых лиц, так и пациентов со стеноокклюзирующими заболеваниями артерий [116, 119, 131, 167, 214]. Исследования с помощью ТКДГ доказывают, что критическое нарушение ЦВР является предиктором церебральных ишемических нарушений в головном мозге [220]. Отсутствие или плохая визуализация сосудов через транскраниальное окно может ограничивать использование этого метода у некоторых пациентов. Отсутствие регионарной специфики ограничивает возможности этого метода. Высокое временное разрешение, низкая себестоимость, воспроизводимость и возможность проведения динамических наблюдений делают ТКДГ доступным для широкого применения.

Таким образом, для определения ЦВР существуют различные методы, но наиболее доступным, достаточно информативным и воспроизводимым является ультразвуковое исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Работа проводилась с сентября 2013 по август 2016 года на базе отделения рентгеновских и томографических методов диагностики (руководитель – д-р. мед. наук, профессор В. Ю. Усов) НИИ кардиологии (директор – д-р. мед. наук, профессор, академик РАН С. В. Попов). Объектом исследования стали 123 пациента с различными локализациями атеросклеротического процесса, которые находились на лечении в отделениях сердечно-сосудистой хирургии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и нарушения ритма сердца. Предметом исследования является атеросклеротическое поражение сонных артерий и аорты, а также реактивность сосудов головного мозга.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, осмотр и консультация невролога, кардиолога. На основании комплексного клинικο-инструментального обследования все пациенты были разделены на четыре группы.

В **первую** группу включены 33 пациента с атеросклерозом аорты и перенесенным трансмуральным острым инфарктом миокарда (таблица 1). **Вторая** группа – 52 пациента со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, которым в плановом порядке была проведена операция каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) (таблица 2). В **третью** группу вошел 21 пациент со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий (таблица 3). **Четвертую** группу составили 17 пациентов с сочетанным атеросклерозом сонных артерий и аорты (таблица 4). **Пятую (контрольную группу)** группу составили 23 человека сопоставимого возраста с исключенной атеросклеротической патологией сосудов.

Таблица 1 – Клиническая характеристика и анамнестические данные больных с атеросклерозом аорты (1-я группа)

Критерий	Значение
Общее количество	33
Средний возраст	57,3 ± 9,1
Пол (мужчины/женщины)	31/2
Перенесенный трансмуральный острый инфарктом миокарда	33 (100%)
Инсульты в анамнезе	0 (0%)

Таблица 2 – Клиническая характеристика и анамнестические данные больных гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий (2-я группа)

Критерий	Значение
Общее количество	52
Средний возраст	62,8 ± 7,1
Пол (мужчины/женщины)	39 (75%) / 13 (25%)
Рост	169,3 ± 8,7
Вес	83,7 ± 13,0
Сахарный диабет	17 (33%)
Инсульты в анамнезе	7 (14%)
Головные боли	15 (29%)
Головокружения	16 (31%)
Гипертоническая болезнь	11 (21%)
Ишемическая болезнь сердца	8 (15%)
Снижение памяти (со слов пациента)	14 (27%)
Фракция выброса, %	62,0 ± 9,1
Левожелудочковая недостаточность	0 (0%)
Нарушение сердечного ритма	0 (0%)

Таблица 3 – Клиническая характеристика и анамнестические данные больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий (3-я группа)

Критерий	Значение
Общее количество	21
Средний возраст	$64,4 \pm 13,1$
Пол (мужчины/женщины)	18/3
Стеноз сонных артерий > 70%	21 (100%)
Переходящие нарушения мозгового кровообращения	21(100%)
Крупноочаговые инсульты	0 (0%)

Таблица 4 – Клиническая характеристика и анамнестические данные больных с сочетанным атеросклерозом сонных артерий и аорты (4-я группа)

Критерий	Значение
Общее количество	17
Средний возраст	$62,3 \pm 6,2$
Пол (мужчины/женщины)	12/5
Стеноз сонных артерий > 70%	17 (100%)
Переходящие нарушения мозгового кровообращения	6 (35%)

Методы исследования включали в себя: сбор анамнеза, антропометрию, инструментальные методы – магнитно-резонансную томографию и магнитно-резонансную ангиографию сонных артерий и аорты, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и вен, транскраниальную доплерографию (таблица 5). В качестве нагрузочных тестов в первой и второй группах исследования использовали модифицированную гиперкапническую пробу с задержкой дыхания на максимально возможное для пациента время (в среднем 22 ± 3 секунды), модифицированную гипероксическую пробу с форсированным дыханием в

течение 60 секунд, а также пробу с сублингвальным приемом нитроглицерина и надблоковый тест (таблица 6). У пациентов четвертой группы были проанализированы используемые в популяционных исследованиях показатели липидного профиля: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП/ЛПВП.

Таблица 5 – Виды и частота использованных инструментальных методов исследования

	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=52)	Группа 3 (n=21)	Группа 4 (n=17)
УЗИ ОСА, ВСА	–	104	21	–
УЗИ ВЯВ	–	104	–	–
УЗИ ПА	–	104	–	–
ТКДГ	–	161	42	–
МРТ ВСА	–	–	21	17
МРА ВСА	–	–	21	17
МРТ аорты	33	–	–	17
<i>Примечания</i> ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерий, ВЯВ – внутренняя яремная вена, ПА – позвоночная артерия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ТКДГ – транскраниальная доплерография, МРТ – магнитно-резонансная томография.				

Таблица 6 – Виды и частота использованных функциональных тестов

	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=52)	Группа 3 (n=21)	Группа 4 (n=17)
Проба с задержкой дыхания	–	21	21	–
Проба с гипервентиляцией	–	16	21	–
Проба с сублингвальным приемом нитроглицерина	–	15	–	–
Надблоковый тест	–	5	–	–

Магнитно-резонансная томография проводилась на магнитно-резонансных томографах Siemens, Toshiba Vantage Titan с индукцией магнитного поля 0,2 Т и 1,5 Т соответственно. Ультразвуковое исследование проводилось на Ультразвуковых диагностических системах Vivid 7 Dimension и Vivid E9 (GE Healthcare).

2.2 Инструментальные методы исследования

2.2.1 Ультразвуковое исследование магистральных артерий головы

Ультразвуковое исследование магистральных артерий головы пациентов проводилось с использованием аппаратов Vivid 7 Dimension и Vivid E9 (GE Healthcare, USA) и стандартных датчиков: линейного 12L (5.0–12.0 МГц) и секторных M5S (1,5–4,5 МГц) и 10S (4.0–11.0 МГц).

Исследовались: общие сонные, внутренние сонные артерии (BCA), внутренние яремные вены, позвоночные артерии и вены (сегмент V2 – сегмент позвоночной артерии, располагающийся в канале поперечных отростков шейных позвонков), средние мозговые артерии (CMA), позвоночные артерии и вены (сегмент V3), а также глазные и надблоковые артерии. Сканирование сосудов проводилось с обеих сторон до и в ранние сроки (7–10 дней) после операции КЭЭ. У всех пациентов проводился контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС); ультразвуковое исследование синхронизировалось с работой сердца. Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось по общепринятой методике при положении пациента лежа на спине после пятиминутного отдыха, с головой слегка повернутой в сторону, противоположную исследуемой стороне. Сканирование проводилось линейным датчиком в двух проекциях: продольной – для оценки протяженности бляшки и поперечной – для определения степени стенозирования сосуда. Дополнительно визуально оценивалась форма бляшек, их положение, морфоструктура и плотность фиксации к сосудистой стенке [42, 48]. При оценке кровотока угол наклона датчика не превышал 30°. При оценке позвоночных артерий линейный датчик устанавливался под углом близким к 90° к продольной оси сосуда и поверхности шеи. Ориентиром правильности визуализации являлось нахождение изображения поперечных отростков шейных позвонков. Средние мозговые артерии оценивались из транстемпорального доступа, глазные и надблоковые – из трансорбитального. Учитывая, что при транскраниальной эхографии

визуализация стенки СМА, ГА, НБА принципиально невозможна, а видна лишь цветовая картограмма потока крови, диаметр этих сосудов можно определить лишь условно, а количественно оцениваются только относительные параметры, т.е. изменение величины диаметра артерии при функциональной пробе [48].

Для оценки мозговой гемодинамики использовалось: дуплексное сканирование общих и внутренних сонных артерий, внутренних яремных вен, позвоночных артерий; транскраниальная доплерография средних мозговых артерий, глазных и надблоковых артерий.

При проведении ультразвуковой доплерографии определялись следующие скоростные и спектральные характеристики кровотока:

- V_{ps} (см/с) – пиковая систолическая скорость кровотока;
- V_{ed} (см/с) – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;
- $TAMX$ (см/с) – усредненная по времени максимальная скорость кровотока;
- TAV (см/с) – усредненная по времени средняя скорость кровотока;
- RI – индекс периферического сопротивления;
- PI – пульсационный индекс.

Также рассчитывались:

- коэффициент асимметрии (КА) кровотока – отношение пиковых систолических скоростей на контралатеральной стороне и стороне исследования;
- суммарный кровоток – сумма объемных скоростей кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях с обеих сторон.

Исследование параметров венозного кровотока проводилось при задержке дыхания на выдохе. Измерялся диаметр сосуда, определялись основные пики, соответствующие определенным фазам сердечного цикла: А-пик, S-пик, Т-пик, также оценивались $TAMX$ и TAV . Для внутренних яремных вен все параметры оценивались на трех уровнях, начиная от нижней луковичи внутренней яремной

вены по направлению вверх, диаметр измерялся в продольном сечении, максимальный и минимальный размер просвета в поперечном сечении в период систолы и диастолы.

Исследование всех сосудов выполнялось с обеих сторон, также рассчитывалась объемная скорость кровотока (мл/мин) по формуле:

$$\text{ОСК} = \pi * d^2 / 4 * \text{TAV} * 60, \text{ где}$$

d – диаметр сосуда;

TAV – усредненная про времени средняя скорость кровотока.

2.2.2 Магнитно-резонансная томография

Перед проведением МРТ в каждом случае производился подробный опрос пациентов. К исследованию допускались только те лица, у которых не были отмечены следующие противопоказания:

1. Абсолютные противопоказания для проведения МРТ:

- имплантированные электростимуляторы, кардиовертеры-дефибрилляторы;
- ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха;
- свободные фрагменты какого-либо магнитного металла (осколки);
- кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга (риск развития внутримозгового или субарахноидального кровотечения);
- другие имплантированные устройства или посттравматические артефакты, содержащие магнитные материалы или части;
- аллергические реакции на контрастные парамагнитные препараты.

2. Относительные противопоказания для проведения МРТ:

- инсулиновые помпы;
- неферромагнитные импланты внутреннего уха;

- протезы клапанов сердца (в высоких полях, при подозрении на дисфункцию);
- кровоостанавливающие клипсы (кроме сосудов мозга);
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- клаустрофобия.

При планировании проведения МРТ сердца с контрастным усилением были проведены мероприятия по подготовке пациентов к исследованию:

- получение информированного согласия на проведение исследования;
- предупреждение пациента о внутривенном введении контрастного препарата во время исследования;
- выполнение катетеризации локтевой вены и последующее соединение катетера с переходником длиной не менее 80 см для осуществления инъекции контрастного препарата, когда пациент находится в туннеле МР-томографа.

Использовались контрастные препараты на основе хелатных комплексов гадолиния с внеклеточным типом распределения: полумолярные – Магневист (0,5), Омнискан (0,5), Оптимарк (0,5); одномолярные – Гадовист (1,0). Введение парамагнетика осуществлялось в дозе 0,1 м/моль на 1 кг массы тела пациента.

2.2.2.1. Магнитно-резонансная томография сонных артерий

а) Исследование сонных артерий без контрастирования

Исследование проводилось на томографе Toshiba Titan Vantage (Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Всем пациентам выполнялась МР-томография области сонных артерий перпендикулярно ходу общей сонной артерии с получением аксиальных томосрезов сонных артерий толщиной 1–2,5 мм. Были получены T1- и T2-взвешенные МР-томографические изображения (T1-ВИ и T2-ВИ, таблица 7), а также изображения в 3D времяпролетном режиме области

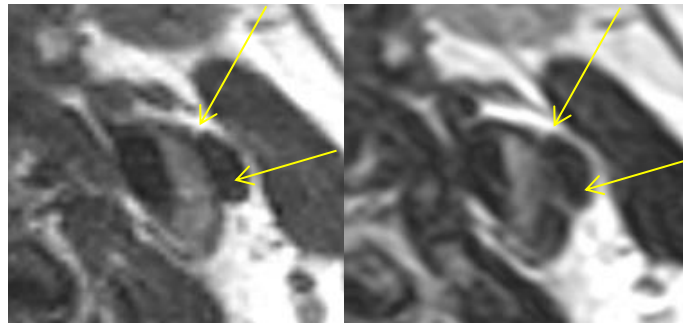
бифуркации сонных артерий. Общее время исследования сонных артерий без контрастирования составляло порядка 25-30 мин, с введением контраста – 40-45 мин.

Таблица 7 – Параметры сканирования для получения T1- и T2-ВИ области бифуркации сонных артерий.

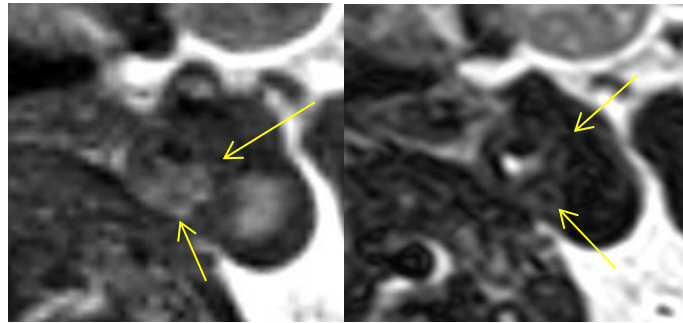
Параметры	Значение для T1-ВИ	Значение для T2-ВИ
TR, мс	900-1000	3000-4000
TE, мс	10	100-105
Толщина среза, мм	1,5	1,5
Матрица, пиксел × пиксел	256×256	256×256
<i>Примечания</i> T1-ВИ – T1-взвешенное изображение; T2-ВИ – T2-взвешенное изображение; TR – time repetition (время повторения); TE – time echo (время эхо).		

По данным визуальной оценки T1-ВИ и T2-ВИ области каротидного стеноза выделены четыре возможных типа наблюдаемых бляшек (рисунок 1):

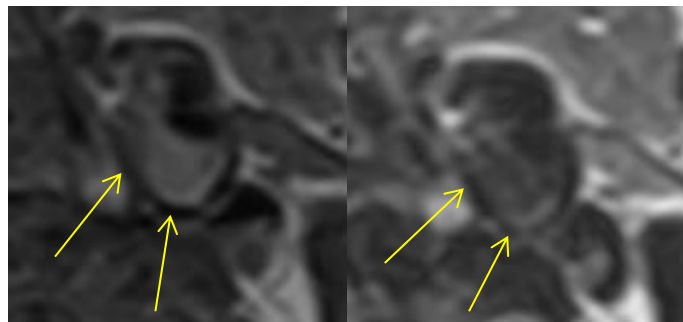
- смешанная бляшка с выраженным фиброзированием и липидным ядром – изображение бляшки усилено на T1-ВИ и на T2-ВИ;
- бляшка с преобладанием липидного компонента – изображение не усилено на T1-ВИ и усилено на T2-ВИ;
- бляшка с микрогеморрагиями – изображение усилено на T1-ВИ и не усилено на T2-ВИ;
- кальцинированная бляшка – изображение не усилено ни на T1-ВИ, ни на T2-ВИ;



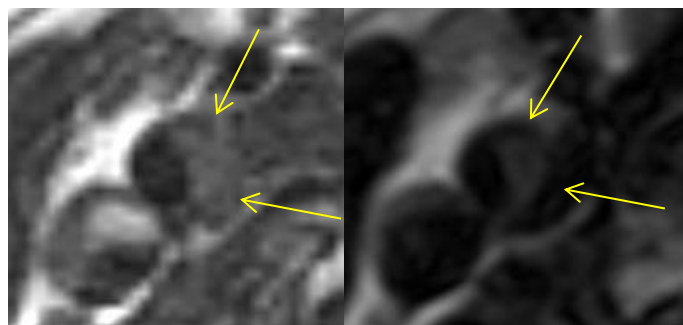
а



б



в



г

Рисунок 1 – Серия Т1-ВИ (слева) и Т2-ВИ (справа) области атеросклеротической бляшки ВСА в аксиальных проекциях; а) гиперинтенсивная на Т1-ВИ и Т2-ВИ смешанная бляшка с выраженным фиброзированием и липидным ядром; б) гипоинтенсивная на Т1-ВИ гиперинтенсивная на Т2-ВИ бляшка с преобладанием липидного компонента; в) гиперинтенсивная на Т1-ВИ и гипоинтенсивная на Т2-ВИ бляшка с микрогеморрагиями; г) гипоинтенсивная на Т1-ВИ и Т2-ВИ кальцинированная бляшка.

б) Исследование с контрастным усилением

МРТ-исследование проводилось до введения контрастного препарата и спустя 5 мин после болюсной внутривенной инъекции контрастного препарата-парамагнетика.

Для оценки степени накопления контрастного препарата в области атеросклеротических бляшек ВСА во всех случаях рассчитывался индекс усиления T1-ВИ, как отношение интенсивности T1-ВИ после введения контраста к исходному показателю исследуемой области (рисунок 2).

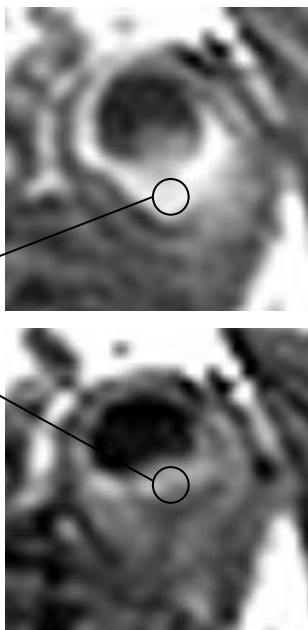
$$ИУ = \frac{\text{Интенсивность T1-ВИ(контраст)}}{\text{Интенсивность T1-ВИ(исходное)}}$$


Рисунок 2 – Расчет индекса усиления интенсивности T1-ВИ при контрастировании атеросклеротической бляшки.

2.2.2.2. Магнитно-резонансная томография аорты

Исследование проводилось на томографе Toshiba Titan Vantage с индукцией магнитного поля 1,5 Т и томографе Siemens – 0,2 Т (Германия). Все пациенты прошли магнитно-резонансное исследование сердца с контрастным усилением в порядке предоперационной подготовки, при этом областью интереса стала

проекция аорты в аксиальной плоскости. Были получены T1- и T2-ВИ (таблица 8) и изображения в 3D времяпролетном режиме области аорты.

Таблица 8 – Параметры сканирования для получения T1- и T2-ВИ аорты.

Параметры	Значение для T1-ВИ	Значение для T2-ВИ
TR, мс	450-700	1500-2000
TE, мс	15-20	100-105
Толщина среза, мм	6-7	6-7
Матрица, пиксел × пиксел	250×250	256×256
<i>Примечания</i> T1-ВИ – T1-взвешенное изображение; T2-ВИ – T2-взвешенное изображение; TR – time repetition (время повторения); TE – time echo (время эхо).		

Для оценки степени накопления контрастного препарата стенки аорты, аналогично ВСА, во всех случаях рассчитывался индекс усиления T1-ВИ, как отношение интенсивности T1-ВИ после введения контраста к исходному показателю интенсивности T1-ВИ исследуемой области:

$$ИУ = \frac{\text{Интенсивность T1-ВИ(контраст)}}{\text{Интенсивность T1-ВИ(исходное)}}$$

2.3 Функциональные тесты

В соответствии с поставленными задачами был определен комплекс неинвазивных методов, направленных на изучение изменений гемодинамики в системе кровообращения головного мозга. Для оценки цереброваскулярного резерва проводилось исследование фоновых параметров кровотока по СМА и в условиях функциональных тестов (гиперкапническая и гипероксическая нагрузка, проба с сублингвальным приемом нитроглицерина). Рассчитывалась усредненная по времени максимальная скорость кровотока в (СМА) с обеих сторон до

проведения и на пике пробы. На основании полученных данных определялись индексы реактивности, отражающие изменения параметра усредненной по времени максимальной скорости кровотока.

2.3.1 Дыхательные пробы

Дыхательные пробы относятся к нагрузочным стимулам оценки церебрального кровотока химической (метаболической) природы, которые воздействуют как непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, так и дистанционно – на синокаротидную зону.

2.3.1.1 Проба с задержкой дыхания

Среди функциональных нагрузок химической природы наиболее распространена гиперкапническая проба с вдыханием в течение нескольких минут газовой смеси, содержащей 5–8% CO₂. При этом расширение артериального русла происходит за счет раздражения рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечных элементов сосудистой стенки при увеличении содержания углекислого газа в крови. Из-за снижения общего периферического сопротивления увеличиваются скоростные параметры кровотока в крупных интракраниальных артериях. Учитывая общее состояние пациентов, вошедших в исследование, была использована **модифицированная гиперкапническая** проба – проба с задержкой дыхания на максимально возможное для пациента время (в среднем 22 ± 3 секунды). В норме, при сохранности цереброваскулярного резерва, происходит расширение артериального русла и увеличение кровотока в результате увеличения уровня эндогенного CO₂ за счет временного прекращения поступления O₂.

При проведении теста с задержкой дыхания – вазодилататорной направленности, индекс реактивности (ИР) рассчитывался как отношение

показателя усредненной по времени максимальной скорости кровотока после пробы к аналогичному значению до пробы:

$$IP = \frac{TAMX_{после}}{TAMX_{до}}$$

2.3.1.2 Проба с гипервентиляцией

В противоположность гиперкапнии гипероксия вызывает сужение как крупных, так и мелких артерий, однако не приводит к резким изменениям давления в микроциркуляторном русле, что способствует поддержанию адекватной перфузии головного мозга. Проводилась **модифицированная гипероксическая** проба – проба с форсированным дыханием в течение 60 секунд.

При оценке индекса реактивности после вазоконстрикторной нагрузки (проба с форсированным дыханием) и пробы с нитроглицерином рассчитывалось отношение показателя усредненной по времени максимальной скорости кровотока до пробы к соответствующему показателю после пробы:

$$IP = \frac{TAMX_{до}}{TAMX_{после}}$$

Для определения типа реакции кровотока на проводимую стимуляцию (пробы с задержкой дыхания, с гипервентиляцией, с сублингвальным приемом нитроглицерина) и последующего анализа активности ауторегуляторных механизмов использовалась следующая классификация [48]:

- положительная реакция (соответствует норме – сохранности цереброваскулярного резерва) – индекс реактивности 1,1–1,4;
- отрицательная реакция (соответствует истощенности цереброваскулярного резерва при функциональной пробе) – индекс реактивности 0,9–1,1;

- парадоксальная реакция (соответствует фактической декомпенсации цереброваскулярного резерва в покое) – индекс реактивности менее 0,9.

2.3.2 Проба с сублингвальным приемом нитроглицерина

Стимулы фармакологической природы также широко используются при экспериментальных и клинических исследованиях механизмов регуляции мозгового кровообращения. В данном исследовании использовалась проба с сублингвальным приемом нитроглицерина (по одной таблетке – 0,5 мг), обладающая сосудорасширяющим действием. Измерение показателей проводилось на пике пробы – вторая-третья минута после полного рассасывания пациентом одной таблетки нитроглицерина. При этом производился контроль артериального давления на всех этапах проведения пробы: до приема нитроглицерина, на пике действия препарата и после пробы – несколько раз до восстановления начальных цифр артериального давления. Критерием исключения при проведении данной пробы стало низкое (менее 100/70 мм рт. ст.) артериальное давление.

2.3.3 Надблоковый тест

Надблоковая артерия является важным объектом исследования циркуляции в области орбиты. Основная задача пробы – оценка коллатерального кровотока в области глазного анастомоза. Методика проведения теста: лоцируется надблоковая артерия, проводятся измерения всех необходимых показателей в покое, затем указательным пальцем на 20 секунд артерия пережимается в области надбровной дуги, после чего в момент декомпрессии – на пике пробы – снова измеряются все показатели. Диаметр сосуда незначителен, поэтому в некоторых случаях локация была затруднена и проба была проведена у небольшой доли пациентов.

2.4 Методы статистической обработки результатов

- Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS 11.5.0.
- Проверка выборок на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Вилка (Shapiro-Wilk).
- Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.
- Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$, количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – $Me (Q_1; Q_3)$.
- Качественные данные представлены в виде частот или процентов и представляют собой либо только относительные величины, либо абсолютные и относительные вместе.
- Для анализа взаимосвязи между данными, подчиняющимися нормальному закону распределения, рассчитывался параметрический коэффициент корреляции Пирсона. Сила взаимосвязи между признаками оценивалась по величине коэффициента корреляции (r):
 - $r > 0,8$ – сложная положительная линейная зависимость;
 - $0,6 < r < 0,8$ – положительная зависимость средней силы;
 - $r < 0,6$ – слабая положительная линейная зависимость.
 Аналогично с отрицательными коэффициентами корреляции:
 - $r < - 0,8$ – сложная отрицательная линейная зависимость;
 - $- 0,8 < r < - 0,6$ – отрицательная зависимость средней силы;
 - $r > - 0,6$ – слабая отрицательная линейная зависимость.
- Анализ **зависимых данных** (до и после операции), подчиняющихся нормальному закону распределения, проводился с помощью парного

критерия Стьюдента, не подчиняющихся нормальному закону распределения – с помощью критерия Уилкоксона. Анализ **независимых данных** (группа исследования и контрольная группа), подчиняющихся нормальному закону распределения, проводился с помощью t-критерия Стьюдента, не подчиняющихся нормальному закону распределения – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

- Для анализа малых выборок качественных данных использовался точный критерий Фишера.

2.5 Дизайн исследования

Для решения поставленных задач были отобраны **123 пациента** с различными локализациями атеросклеротического процесса. В **первую** группу включены 33 пациента с атеросклерозом аорты и перенесенным трансмуральным острым инфарктом миокарда. Всем пациентам данной группы была проведена МРТ аорты с контрастным усилением с расчётом индекса усиления T1-ВИ. В результате выделены два типа возможного накопления контраста парамагнетика в стенке аорты (очаговый и диффузно-распространенный). **Вторая** группа – 52 пациента со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, которым в плановом порядке была проведена операция каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Изучались параметры артериального и венозного кровотока головного мозга в дооперационный период, в условиях функциональных тестов и в ранние сроки после реконструктивных операций на сонных артериях. В **третью** группу вошел 21 пациент со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. Была оценена взаимосвязь структуры атеросклеротической бляшки в сонных артериях по данным МРТ, и реактивности сосудов головного мозга по данным ультразвуковых методик. **Четвертую** группу составили 17 пациентов с сочетанным атеросклерозом сонных артерий и аорты. Оценивалась взаимосвязь показателей липидного спектра крови и ИУ T1-ВИ атеросклеротической бляшки сонной артерии, а также взаимосвязи ИУ T1-ВИ атеросклеротического поражения аорты и сонных артерий. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

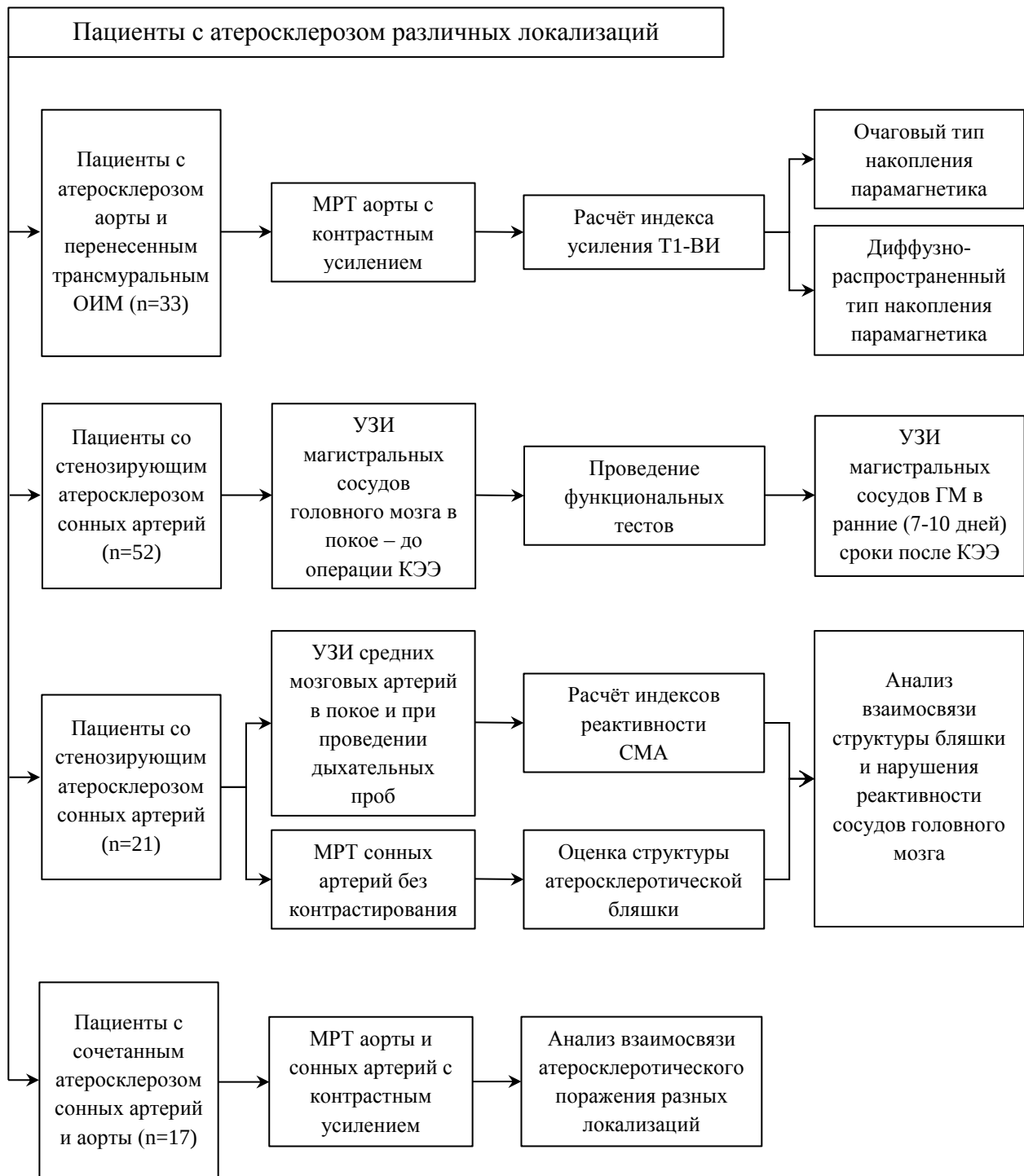


Рисунок 3 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 МРТ с контрастным усилением в визуализации атеросклеротического поражения стенки аорты

В данную группу были включены 33 пациента (31 мужчина, 2 женщины, $57,3 \pm 9,1$ лет) с распространенным атеросклерозом и перенесенным трансмуральным острым инфарктом миокарда левого желудочка, проходивших МРТ сердца в порядке предоперационной подготовки (АКШ с последующей пластикой аневризмы ЛЖ по Дору). В дополнение к контрастированному МРТ исследованию сердца, выполнявшемуся по клиническим показаниям, была проведена контрастированная МРТ области атеросклеротического поражения аорты в аксиальной плоскости. В качестве контрольных лиц обследованы 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины, средний возраст $53,4 \pm 8,1$) с опухолевой патологией органов грудной клетки (ОГК) без признаков клинически значимого атеросклероза того же возрастного диапазона. Изучалась МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аорты при парамагнитном контрастировании [50, 55, 126]. У всех пациентов рассчитывался индекс усиления T1-взвешенного изображения (ИУ), как отношение интенсивностей области стенки аорты на контрастированном и исходном МРТ-исследовании. Также определялся геометрический диаметр аорты и толщина стенки на уровне накопления контраста-парамагнетика. У 25 (76 %) из всех включенных в исследование пациентов с распространенным атеросклерозом и перенесенным ОИМ при введении контраста-парамагнетика определялось усиление интенсивности сигнала в атеросклеротически измененной стенке аорты (среднее значение ИУ = $1,17 \pm 0,13$), статистически значимо превосходящее показатели контрольных лиц – ИУ = $1,01 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

У восьми пациентов (24 %) отмечено отсутствие накопления контраста-парамагнетика в стенке аорты. Характер накопления контраста-парамагнетика при анализе T1-ВИ позволил разделить всех пациентов на две группы в зависимости от протяженности и циркулярности поражения. Были выделены локально-очаговый (рисунок 4) и диффузно-распространенный (рисунок 5) тип аккумуляции.

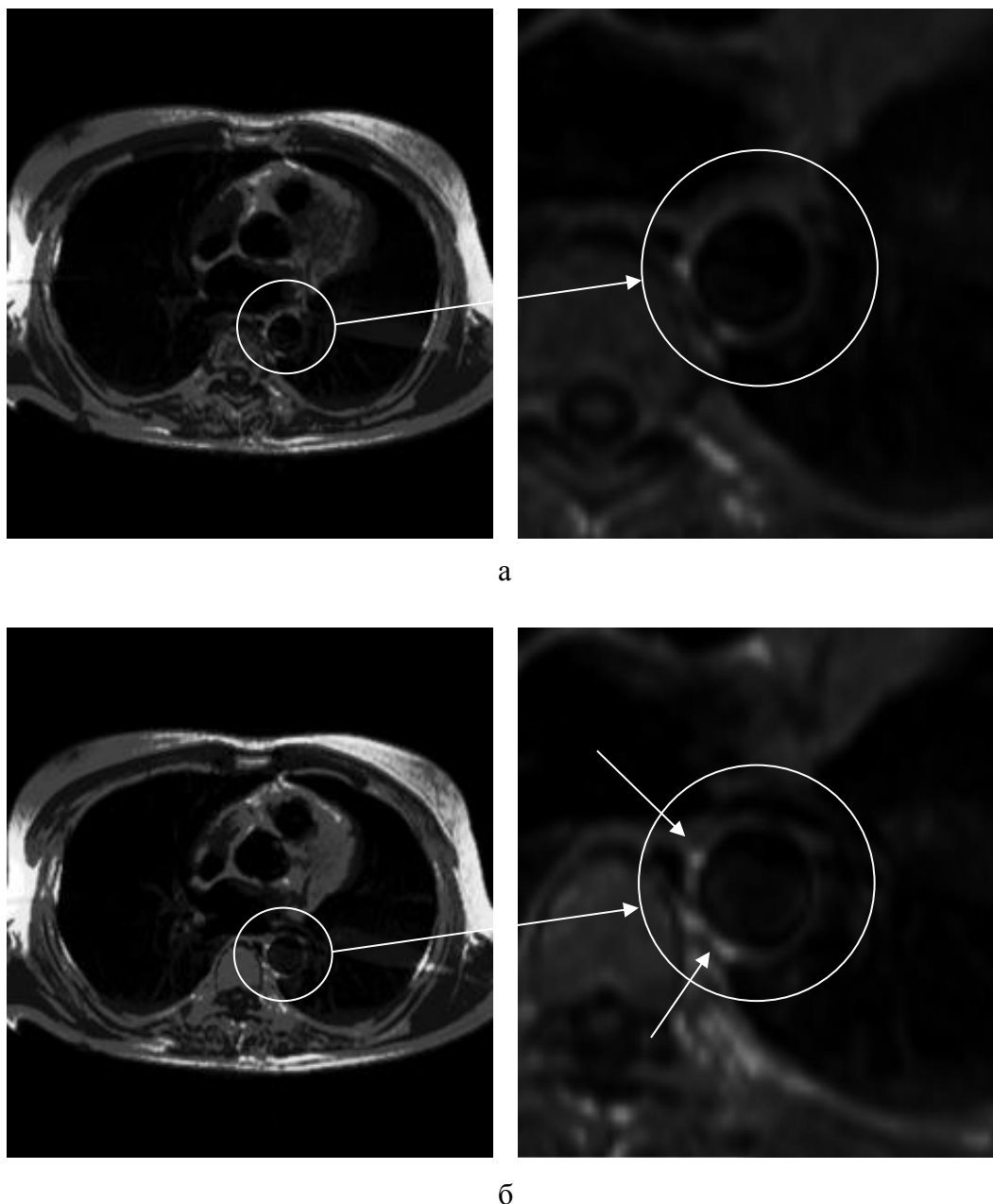


Рисунок 4 – МР-томограммы аорты в аксиальной проекции: а – T1 ВИ до введения контраста, б – T1 ВИ после контрастирования – стрелки указывают на очаговое накопление контраста-парамагнетика в стенке аорты.

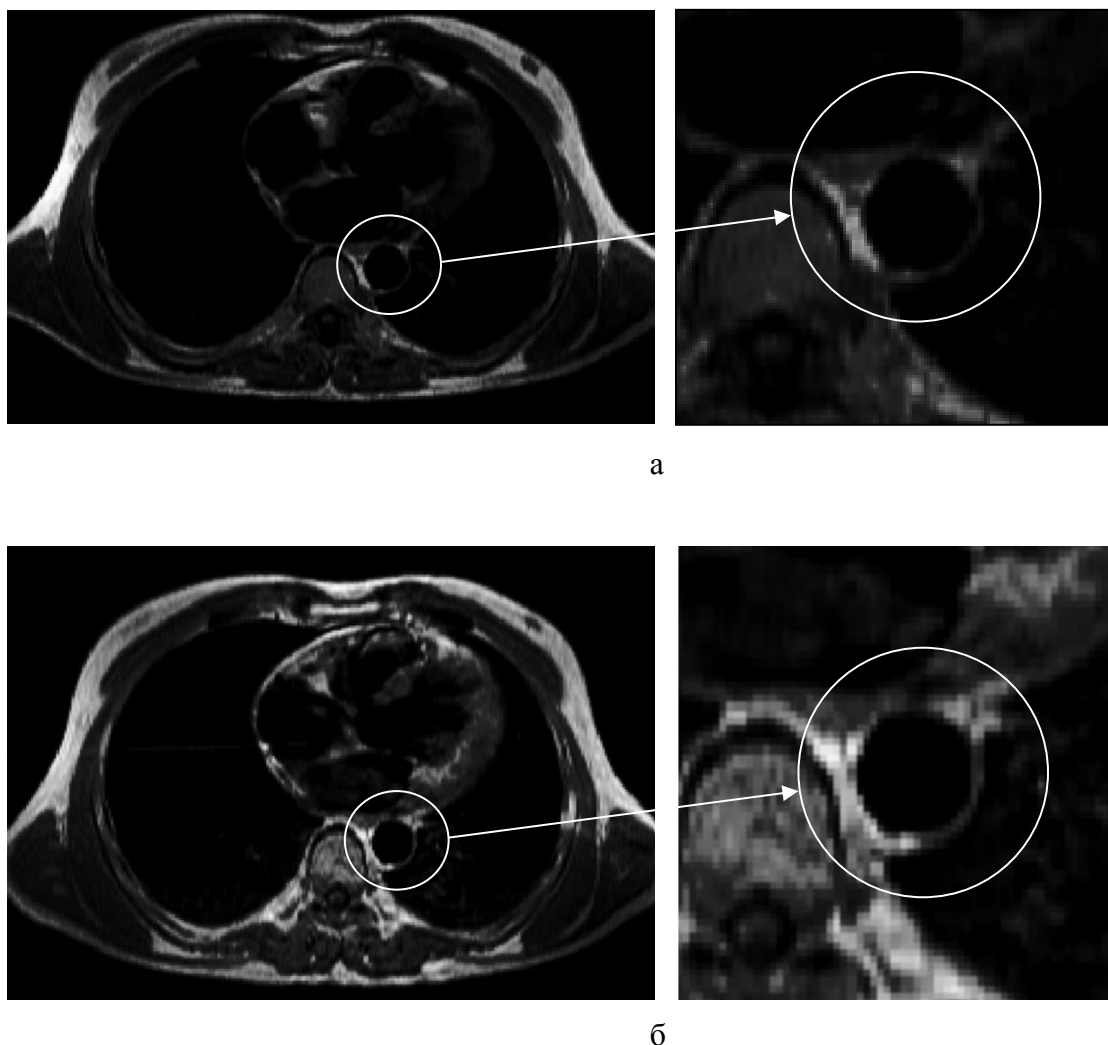


Рисунок 5 – МР-томограммы аорты в аксиальной проекции: а – Т1 ВИ до введения контраста, б – Т1 ВИ после контрастирования – диффузно-распространенный тип аккумуляции контраста парамагнетика в стенке аорты.

Очаговый характер накопления контраста парамагнетика обнаружен у 15 пациентов, при этом ИУ = $1,09 \pm 0,06$, диаметр аорты и толщина стенки на уровне накопления контраста были равны $2,66 \pm 0,35$ и $0,5 \pm 0,13$ см соответственно. Диффузный тип аккумуляции найден у 10 пациентов, в этом случае ИУ = $1,26 \pm 0,13$, диаметр аорты и толщина стенки на уровне накопления контраста были равны $2,4 \pm 0,34$ и $0,53 \pm 0,11$ см соответственно. В контрольной группе очевидным было визуальное отсутствие значимого накопления контраста-парамагнетика в стенке аорты (рисунок 6), так что ИУ не превышал 1,01 (среднее

значение $1,01 \pm 0,06$). Диаметр аорты и толщина стенки равны соответственно $2,1 \pm 0,24$ см. и $0,34 \pm 0,05$ см.

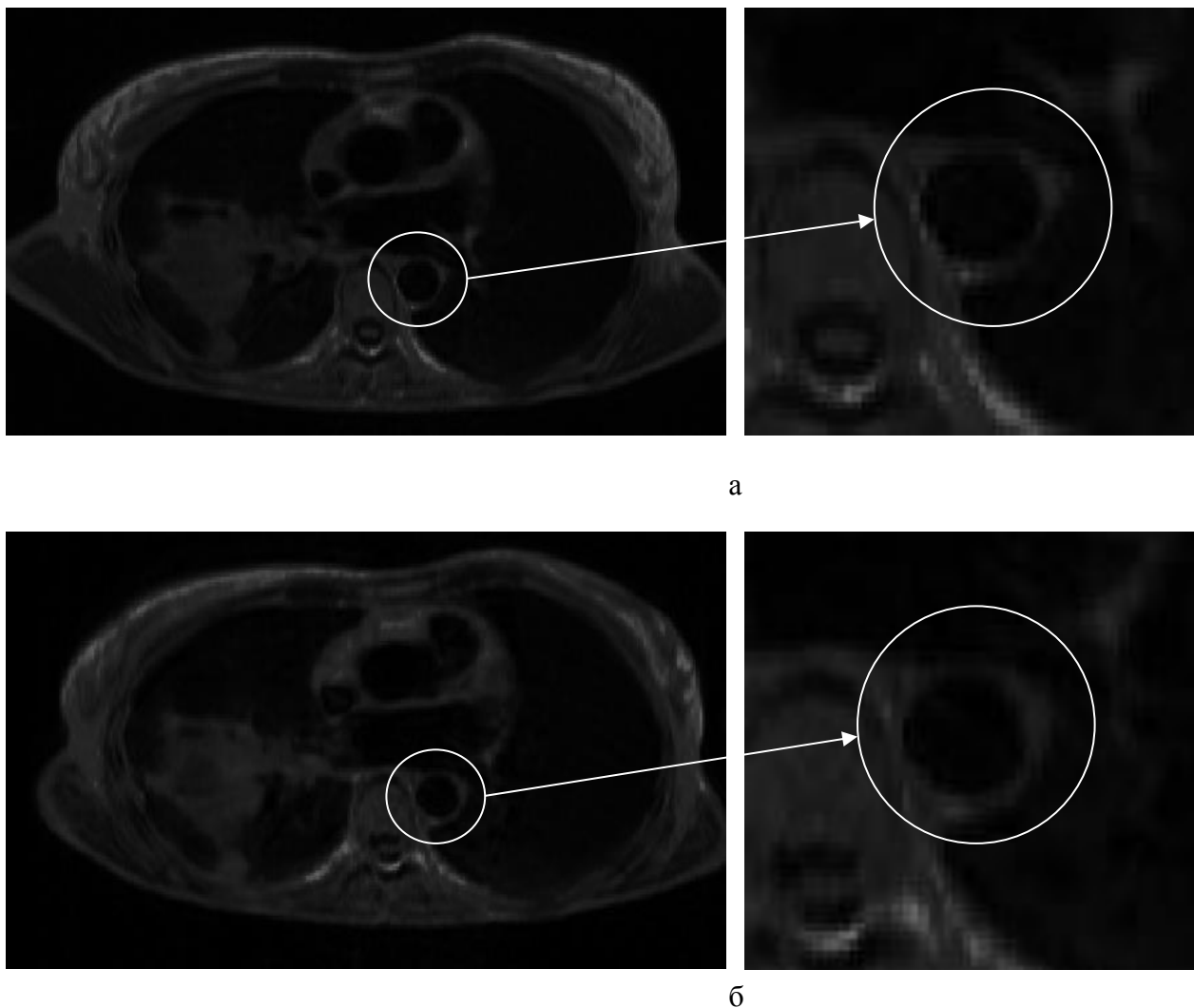


Рисунок 6 – МР-томограммы аорты в аксиальной проекции: а – T1 ВИ до введения контраста, б – T1 ВИ после контрастирования – отсутствие накопления контраста-парамагнетика в стенке аорты.

Были обнаружены статистически значимые отличия ИУ в основной группе исследования ($p < 0,001$ – для диффузного, $p = 0,034$ – для очагового накопления контраста), и диаметра аорты ($p < 0,001$ – при диффузном, $p = 0,028$ – при очаговом типе аккумуляции) в сравнении с контрольной группой. Статистически значимые отличия по толщине стенки были обнаружены только при очаговой аккумуляции контраста ($p < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика ИУ, диаметра и толщины стенки аорты.

	Очаговый характер накопления (n=15)	Диффузно-распространенный характер накопления (n=10)	Контрольная группа (n=8)	p (1–3)	p (2–3)
	1	2	3		
ИУ T1-ВИ	$1,09 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,13$	$1,01 \pm 0,06$	$p=0,034$	$p < 0,001$
d, см	$2,66 \pm 0,35$	$2,4 \pm 0,34$	$2,1 \pm 0,24$	$p=0,028$	$p < 0,001$
Толщина стенки, см	$0,5 \pm 0,13$	$0,53 \pm 0,11$	$0,34 \pm 0,05$	$p < 0,001$	—
<i>Примечания</i> ИУ – индекс усиления; T1-ВИ – T1-взвешенное изображение; d – диаметр аорты. Уровень статистической значимости различий p – сравнение между группами.					

В группе с **диффузным** накоплением контраста-парамагнетика в стенке аорты существует слабая положительная линейная зависимость между параметрами на уровне накопления контраста. Сравнив ИУ и диаметр аорты, ИУ и толщину стенки, диаметр и толщину стенки, получены коэффициенты корреляции Пирсона равные соответственно 0,37; 0,42; 0,24. В случае **очагового** накопления контраста слабая положительная зависимость была обнаружена между ИУ и диаметром аорты на уровне накопления контраста и между диаметром и толщиной стенки, коэффициенты корреляции Пирсона равны соответственно 0,25 и 0,54. Между ИУ и толщиной стенки обнаружена слабая отрицательная зависимость, коэффициент корреляции Пирсона равен -0,31. В **контрольной** группе также между ИУ и диаметром аорты и между диаметром и толщиной стенки обнаружена слабая положительная зависимость, коэффициенты корреляции Пирсона равны соответственно 0,07 и 0,37. Между ИУ и толщиной стенки обнаружена слабая отрицательная зависимость, коэффициент корреляции Пирсона равен -0,14.

Коэффициент корреляции Пирсона характеризует существование линейной зависимости между двумя исследуемыми величинами. Положительная или отрицательная корреляция слабой силы подтверждает наличие линейной зависимости между переменными, но значение ее слишком мало для того, чтобы

опираться на эти данные, поэтому в дальнейшем взаимосвязь этих признаков мы не учитывали.

Результаты представленного фрагмента исследования показали возможность визуализации состояния стенки аорты с помощью контрастированной МРТ у пациентов с распространенным атеросклерозом и ишемическими повреждениями миокарда, что, по сути, является отражением принципов и механизмов, ранее изученных в морфологических и патофизиологических исследованиях. Ангиогенез является важнейшей особенностью развития бляшек при атеросклерозе. Молекулярные и клеточные изменения инициируют рост бляшки и, в конечном итоге, способствуют ее нестабильности [172, 201]. Большинство вновь образовавшихся сосудов являются незрелыми, обладают тонкими стенками, что объясняет их высокую проницаемость, сопровождающуюся воспалительной инфильтрацией, притоком компонентов крови и увеличением их склонности к разрывам [59, 137].

Неоваскуляризация атеросклеротических бляшек впервые была описана Кестером в 1876 г [157]. В частности, неоваскуляризация стенки аорты при ее холестеринозе и развитии атеросклеротического поражения меди и интимы была морфологически детально изучена еще первооткрывателем роли холестерина в атерогенезе С. С. Халатовым в 1912–1930 гг. [91, 92]. Позже А. С. Баргер и др. [143] предположили, что *vasa vasorum* растут и расширяются в интиму в ответ на тканевую гипоксию, которая происходит при утолщении интимы. Новые сосуды за счет повышения регуляции молекул адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина, также способствуют поступлению в бляшку лейкоцитов [180]. Повышение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) вызывает дальнейшее повреждение микрососудов и способствует кровоизлиянию внутри бляшки [156]. Источниками ММП могут быть клетки различного происхождения, в том числе фибробласты, лимфоциты, макрофаги и тучные клетки [31, 196]. Парадоксальным образом при МРТ-визуализации этих поражений именно стенки аорты в качестве средств контрастирования до сих пор используются только наночастицы с модифицированной поверхностью – с селективной аффинностью к определенным

пулам рецепторов эндотелия микрососудов [172, 174]. Между тем парамагнитные контрасты позволяют детально визуализировать средствами МР-томографии атеросклеротические бляшки благодаря повышенной васкуляризации бляшек и несовершенству в них гистогематического барьера [31]. Показано, что повышенная васкуляризация бляшек при их каротидной локализации является дополнительным фактором риска мозгового инсульта [67]. В связи с этим оценка других атеросклеротических поражений также представляет большой интерес. Результаты позволяют обоснованно утверждать, что атеросклеротические бляшки в стенке нисходящей аорты могут быть визуализированы с применением внеклеточных парамагнетиков. Вероятно, различающиеся между собой синдромы очагового и распространенного контрастирования стенки аорты отражают различный характер неоваскуляризации в каждом конкретном случае атеросклероза аорты. Кроме того, представленные данные исследования парамагнитного контрастирования стенки аорты у пациентов с распространенным атеросклерозом позволяют говорить о возможности прямой визуализации патологического неоваскулогенеза средствами МРТ. Клинико-прогностическое значение картины контрастированной МРТ аорты, ее взаимоотношений с другими характеристиками атеросклеротического процесса, безусловно, требует дальнейшего изучения на основе больших по численности выборок обследованных. Необходим также дальнейший анализ взаимоотношения полученных синдромов с более широким перечнем клинических показателей, таких как: артериальное давление, наличие ишемической болезни сердца, показатели липидного профиля пациентов, степень поражения коронарного русла, фракция выброса и т. д. Задачей данного фрагмента исследования стало определение характеристик атеросклеротического процесса в виде различных вариантов накопления контраста в стенке аорты по данным МРТ с контрастированием. Следовательно, уже сегодня обоснованно полагать, что каждый случай контрастирования аортальной стенки при МР-томографическом исследовании с парамагнетиками у пациентов с распространенным атеросклерозом требует пристального внимания и тщательного проспективного

наблюдения. Методика МР-томографического контрастированного исследования атеросклеротических поражений аорты может рассматриваться как дополнительная независимая техника исследования атеросклероза при проспективных исследованиях не только хирургических, но и консервативных методов антиатеросклеротической терапии, а также оценки риска расслаивания и разрыва аневризматических атеросклеротических поражений.

3.2 Ультразвуковая оценка состояния артериального и венозного кровотока у больных со стенозом брахиоцефальных артерий до и после хирургической коррекции

Для изучения основных параметров артериального и венозного кровотока у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий до и после оперативного вмешательства, а также при проведении функциональных тестов были обследованы 52 пациента с диагнозом «стенозирующий атеросклероз сонных артерий». Степень стеноза у всех пациентов была больше 70 %. Средний возраст $62,8 \pm 7,1$ года. Было обследовано 39 (75 %) мужчин и 13 (25 %) женщин, средний возраст – $61,6 \pm 6,7$ и $66,6 \pm 7,2$ лет соответственно. Показатели кровотока определялись до оперативного вмешательства – в исходном состоянии, при проведении функциональных тестов и в ранние сроки (7–10 дней) после операции КЭЭ. Контрольную группу исследования составили 15 здоровых добровольцев (10 мужчин и 4 женщины, средний возраст $60,0 \pm 12,9$). Исследовался кровоток в ОСА, ВСА, ПА, СМА, глазных и надблоковых артериях, а также во ВЯВ и позвоночных венах.

При сравнении основной группы исследования и контрольной группы **в покое** получены статистически значимые отличия скоростных показателей во ВСА: V_{ps} в основной группе больше соответствующего показателя в контрольной на 78,6 %, V_{ed} на 83,0 %, $TAMX$ на 81,1 %, TAV на 82,1 % (таблица 10); во всех остальных исследуемых сосудах показатели отличались статистически незначимо. Полученные данные обусловлены гемодинамически значимыми изменениями в каротидном бассейне у пациентов основной группы исследования. Гемодинамически значимый стеноз сонных артерий приводит к снижению перфузионного давления выше уровня поражения и, как следствие этого, снижению перфузионного давления в ветвях ВСА, поэтому при проведении комплексного обследования пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий обязательным является оценка гемодинамических эффектов в условиях функциональных тестов дистальнее стеноза [65].

Таблица 10 – Параметры кровотока в ВСА на стороне стеноза в основной и контрольной группе

	ВСА		
	Основная группа	Группа контроля	p
d (см)	0,28±0,13	0,59±0,10	< 0,001
Vps (см/с)	269,74 (186,87;399,69)	57,58 (47,14;67,46)	<0,001
Ved (см/с)	85,45 (50,30;160,33)	14,52 (13,12;19,84)	<0,001
RI	0,66±0,11	0,72±0,08	
PI	1,29±0,52	1,48±0,40	
TAMX (см/с)	151,05 (92,22;244,92)	28,54 (25,25;34,81)	<0,001
TAV (см/с)	87,08 (50,84;145,16)	15,55 (14,11;20,75)	<0,001
ОСК (мл/мин)	239,11 (165,14;513,94)	257,84 (185,30;337,16)	
<i>Примечания</i> ВСА – внутренняя сонная артерия; d – диаметр; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; ОСК – объемная скорость кровотока.			

Далее в ходе исследования проводилась оценка изменений показателей кровотока в СМА при проведении функциональных тестов у пациентов с гемодинамически значимым стенозом. Были найдены следующие различия, которые принимались как статистически значимые при $p < 0,05$ (таблица 11).

При проведении **пробы с задержкой дыхания** на максимально возможное для пациента время значимое увеличение скоростных показателей наблюдалось в СМА на контралатеральной к стенозу стороне. Зарегистрировано увеличение: Vps на 14,8 %, Ved на 30,5 %, TAMX на 21,2 % и TAV на 17,4 %. На стороне стеноза показатели увеличились статистически незначимо.

При **гипероксической нагрузке**, пробе с форсированным дыханием, в СМА было зарегистрировано значимое снижение скоростных показателей кровотока на стороне стеноза: Vps, на 1,1 %, Ved на 10,9 %, TAMX на 9,5 %, TAV на 2,5 %. На контралатеральной к стенозу стороне отмечалось снижение диастолической скорости с 28,96 (14,64; 39,26) до 26,37 (16,18; 30,75) см/с и увеличение индекса периферического сопротивления с $0,57 \pm 0,09$ до $0,62 \pm 0,10$.

При проведении фармакологической **пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина** скоростные показатели в СМА статистически значимо уменьшились, как на стороне стеноза, так и на контралатеральной стенозу стороне. На стороне стеноза уменьшились Vps на 18,8 %, RI на 8,3 % и TAMX на 31,9 %. На контралатеральной стенозу стороне уменьшились: Vps на 23,3 %, Ved на 39,0 %, TAMX на 39,7 % и TAV на 41,1 %.

При проведении **надблокового теста** на стороне стеноза в надблоковой артерии уменьшилась Vps с 46,12 (37,93; 52,90) до 28,71 (25,09; 37,93) см/с и TAMX с 25,37 (20,61; 28,05) до 17,60 (13,65; 20,81) см/с. На контралатеральной стенозу стороне увеличился диаметр с $0,16 \pm 0,03$ до $0,24 \pm 0,09$ см, а также уменьшились скоростные показатели: Vps на 8,5 %, Ved на 17 % и TAV 16,7 %.

Таким образом, в процессе исследования воздействия гиперкапнического, гипероксического характера, а также применения пробы с нитроглицерином и надблокового теста, были получены результаты, свидетельствующие о том, что сосудистая система головного мозга у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий отвечает на проводимые пробы: при проведении пробы с задержкой дыхания происходит увеличение скоростных показателей СМА на контралатеральной стенозу стороне; при проведении пробы с форсированным дыханием – уменьшение скоростных показателей СМА на стороне стеноза, а также увеличение Ved на контралатеральной стенозу стороне; при проведении пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина – снижение скоростных показателей в СМА; при проведении надблокового теста – снижение скоростных показателей в надблоковой артерии. Результаты, полученные при проведении функциональных тестов свидетельствуют о перераспределении кровотока в сосудах головного мозга и максимальном задействовании системы ауторегуляции церебральных артерий для поддержания уровня мозгового кровотока. Более детальная оценка изменений подразумевает расчет и анализ индексов реактивности СМА.

Таблица 11 – Изменение показателей кровотока в СМА и надблоковой артериях при проведении функциональных нагрузочных тестов.

		СМА ЗД n=21		СМА ФД n=16		СМА НТГ n=15		НБТ n=5	
		до	проба	до	проба	до	проба	до	проба
Vps, см/с	стеноз	59,98 (42,02;84,78)	71,62 (43,20;83,82)	59,98 (42,02;84,78)	59,31 (48,31;79,00)*	59,98 (42,02;84,78)	48,70 (32,69;61,65)*	46,12 (37,93;52,90)	28,71 (25,09;37,93)*
	к/латер	69,09 (51,54;92,89)	79,34 (58,66;104,10)*	69,09 (51,54;92,89)	54,59 (49,86;86,87)	69,09 (51,54;92,89)	52,96 (43,20;64,48)*	39,97 (36,90;50,56)	36,56 (33,14;45,45)*
Ved, см/с	стеноз	26,98 (14,01;33,74)	28,95 (18,66;39,82)	26,98 (14,01;33,74)	24,02 (15,72;34,36)*	26,98 (14,01;33,74)	18,66 (13,07;33,82)	13,34 (7,88;16,75)	12,32 (3,78;13,68)
	к/латер	28,96 (14,64;39,26)	37,80 (28,82;44,56)*	28,96 (14,64;39,26)	26,37 (16,18;30,75)*	28,96 (14,64;39,26)	17,68 (12,53;35,22)*	11,97 (9,93;16,37)	9,93 (7,20;12,66)*
RI	стеноз	0,60±0,11	0,58±0,11	0,59±0,13	0,62±0,11	0,60±0,12	0,55±0,14*	0,70±0,09	0,69±0,20
	к/латер	0,60±0,12	0,57±0,12	0,57±0,09	0,62±0,10*	0,59±0,12	0,59±0,12	0,70±0,08	0,75±0,05
PI	стеноз	0,97±0,34	0,93±0,27	0,96±0,38	1,01±0,32	0,99±0,37	0,89±0,38	1,24±0,19	1,23±0,47
	к/латер	0,99±0,39	0,92±0,26	0,89±0,25	1,02±0,27	0,97±0,31	1,07±0,46	1,36±0,33	1,59±0,41
TAMX, см/с	стеноз	42,69 (24,20;57,30)	46,45 (28,57;59,13)	42,69 (24,20;57,30)	38,62 (25,10;50,44)*	42,69 (24,20;57,30)	29,09 (18,74;45,44)*	25,37 (20,61;28,05)	17,60 (13,65;20,81)*
	к/латер	44,78 (25,80;61,87)	54,28 (41,05;67,18)*	44,78 (25,80;61,87)	41,03 (31,20;50,82)	44,78 (25,80;61,87)	26,97 (18,87;46,96)*	23,00 (20,32;28,27)	20,16 (14,86;22,49)
TAV, см/с	стеноз	22,10 (13,54;31,41)	24,43 (15,66;32,83)	22,10 (13,54;31,41)	21,55 (13,29;29,69)*	22,10 (13,54;31,41)	16,19 (10,28;24,57)	15,21 (11,38;16,99)	12,53 (10,58;14,54)
	к/латер	26,00 (14,28;34,34)	30,52 (20,91;37,34)*	26,01 (14,28;34,34)	21,72 (16,52;27,50)	26,00 (14,28;34,34)	15,31 (10,63;26,43)*	14,38 (12,89;17,02)	11,97 (8,99;13,16)*

Примечания

СМА – средняя мозговая артерия; ЗД – проба с задержкой дыхания; ФД – проба с форсированным дыханием; НТГ – проба с нитроглицерином; НБТ – надблоковый тест; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока.

Индекс реактивности, отражающий изменение усредненной по времени максимальной скорости кровотока, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом в условиях пробы с задержкой дыхания статистически значимо отличался на стороне стеноза в сравнении с контрольной группой. При проведении гипероксического теста и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина статистически значимых отличий обнаружено не было (таблица 12). Следовательно, диагностическая эффективность проведенных функциональных тестов неравнозначна. Показатели АД и ЧСС у пациентов основной группы в ходе проведения функциональных тестов увеличились статистически незначимо.

Таблица 12 – Показатели индекса реактивности СМА в условиях функциональных тестов с задержкой дыхания, с гипервентиляцией и с сублингвальным приемом нитроглицерина в группе исследования и контрольной группе.

	Группа исследования		Контрольная группа (n=15)			1-2	1-3	2-4	1-5	2-5
	Сторона стеноза	Контралатеральная сторона	Правая сторона	Левая сторона	Сумма ИР справа и слева					
	1	2	3	4	5					
Проба с нитроглицерином (n=15)	1,15 ± 0,21	1,40 ± 0,55	1,06 ± 0,19	1,23 ± 0,21	1,14 ± 0,21	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Проба с гиперкапнией (n=21)	0,98 ± 0,20	1,16 ± 0,35	1,28 ± 0,13	1,10 ± 0,22	1,19 ± 0,20	p = 0,057	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05
Проба с гипероксией (n=16)	1,28 ± 0,28	1,18 ± 0,35	1,14 ± 0,20	1,33 ± 0,15	1,24 ± 0,20	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Примечание Уровень статистической значимости различий p – по сравнению с контрольной группой.										

Для определения типа реакции кровотока на проводимую стимуляцию и последующего анализа активности ауторегуляторных механизмов использовалась следующая классификация [48]: **положительная реакция** (соответствует норме – сохранности цереброваскулярного резерва) – индекс реактивности 1,1–1,4;

отрицательная реакция (соответствует истощенности цереброваскулярного резерва при функциональной пробе) – индекс реактивности 0,9–1,1; **парадоксальная реакция** (соответствует фактической декомпенсации цереброваскулярного резерва в покое) – индекс реактивности менее 0,9. При проведении функциональных тестов было получено следующее распределение пациентов по группам в зависимости от наблюдаемого типа реакции на стороне стеноза и на контралатеральной стенозу стороне (таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика типов реакций в СМА при проведении функциональных тестов с задержкой дыхания и гипервентиляцией и пробой и нитроглицерином

		Положительная реакция	Отрицательная реакция	Парадоксальная реакция
Проба с гиперкапнией (n=21)	стеноз	6 (28,6%)	7 (33,3%)	8 (38,1%)
	к/лат	11 (52,4%)	6 (28,6%)	4 (19,0%)
Проба с гипероксией (n=16)	стеноз	11 (68,7%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)
	к/лат	10 (62,5%)	1 (6,3%)	5 (31,2%)
Проба с нитроглицерином (n=15)	стеноз	7 (46,7%)	7 (46,7%)	1 (6,6%)
	к/лат	10 (66,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)

Нарушение реактивности сосудов головного мозга повышает периоперационные риски осложнений для пациента, поэтому исследование цереброваскулярного резерва на дооперационном этапе является важным диагностическим признаком, который может помочь определить тактику дальнейшего ведения пациента. У пациентов с отрицательной либо парадоксальной реакцией кровотока увеличивается риск возможных осложнений во время проведения и в ранние сроки после КЭЭ.

После хирургического вмешательства при проведении исследования в покое было установлено, что на стороне гемодинамически значимого стеноза значимых изменений в общей сонной артерии (ОСА) в сравнении с

дооперационными показателями нет, на контралатеральной стороне значительно уменьшился диаметр с $0,71 \pm 0,10$ до $0,68 \pm 0,10$ см ($p < 0,05$) и снизилась ОСК с 368,38 (298,60; 471,18) до 348,54 (265,47; 462,91) мл/мин, ($p < 0,05$) (таблица 14). В шейном сегменте внутренней сонной артерии наблюдалось статистически значимое уменьшение всех скоростных показателей на стороне стеноза, при этом значение ОСК не изменилась, т.к. после операции КЭЭ уменьшилась усредненная по времени средняя скорость кровотока и значительно увеличился диаметр ВСА – показатели, которые используются при расчете ОСК. На контралатеральной стороне также наблюдалось уменьшение скоростных показателей и незначительное увеличение диаметра, при этом также как и на стороне стеноза ОСК не изменилась, что говорит об адекватном перераспределении кровотока и функционировании компенсаторных механизмов на дооперационном этапе (таблица 15). В позвоночной артерии на стороне стеноза статистически значимых изменений зарегистрировано не было, контралатеральной стороне снизилась V_{ps} с $58,90 \pm 19,83$ до $51,49 \pm 15,46$ см/с, ($p < 0,05$) и TAV с $17,86 \pm 6,36$ до $15,87 \pm 5,66$ см/с, ($p < 0,05$) (таблица 14, рисунок 7). ОСК в позвоночной артерии увеличилась на стороне стеноза, на контралатеральной стороне, напротив, – уменьшилась, что также подтверждает перераспределение кровотока после операции. В каменистом сегменте ВСА, средней мозговой артерии, глазной, а также надблоковой артериях на стороне гемодинамически значимого стеноза и на контралатеральной стороне скоростные показатели статистически значимо не изменились. Так как визуализация стенки СМА принципиально невозможна, а видна лишь цветовая картограмма потока крови, диаметр СМА определялся условно. ОСК в каменистом сегменте ВСА, надблоковой артерии и на стороне стеноза в СМА и ГА уменьшилась, но статистически незначимо. На контралатеральной стенозу стороне в СМА и ГА произошло увеличение ОСК (таблицы 16–20). Таким образом, проведенная операция реваскуляризации способствовала перераспределению кровотока по вертебральным артериям, уменьшению ОСК и

диаметра ОСА на контралатеральной операции стороне, а также снижению скоростных показателей во ВСА на контралатеральной стороне.

Таблица 14– Параметры кровотока в ОСА на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ОСА (сторона стеноза)		p	ОСА (контралатеральная сторона)		p
	до	После		до	после	
d (см)	0,68 ± 0,12	0,67 ± 0,13		0,71 ± 0,10	0,68 ± 0,10	<0,005
ТИМ (см)	0,10 ± 0,03	0,10 ± 0,02		0,11 ± 0,02	0,10 ± 0,02	
Vps (см/с)	66,59 ± 21,68	70,45 ± 24,60		67,76 ± 19,28	67,34 ± 24,60	
Ved (см/с)	17,30 ± 7,4	17,51 ± 7,79		18,19 ± 7,06	17,02 ± 7,77	
RI	0,74 ± 0,08	0,74 ± 0,09		0,73 ± 0,68	0,74 ± 0,07	
PI	1,57 ± 0,46	1,58 ± 0,50		1,52 ± 0,38	1,59 ± 0,40	
TAMX (см/с)	32,43 ± 11,15	34,12 ± 11,81		34,02 ± 11,39	21,41 ± 12,30	
TAV (см/с)	17,91 ± 8,09	17,46 ± 5,81		17,18 ± 6,71	16,81 ± 6,74	
ОСК (мл/мин)	357,64 (263,13;481,00)	352,11 (236,42;439,70)		368,38 (298,60;471,18)	348,54 (265,47;462,91)	<0,05

Примечания

ОСА – общая сонная артерия; d – диаметр; ТИМ – толщина интима-медиа; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; ОСК – объемная скорость кровотока.

Таблица 15– Параметры кровотока в ВСА на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ВСА (сторона стеноза)		p	ВСА (контралатеральная сторона)		p
	до	после		до	после	
d (см)	0,27 ± 0,12	0,54 ± 0,17	<0,001	0,41 ± 0,13	0,47 ± 0,13	0,01
Vps (см/с)	269,74 (186,87;399,69)	81,45 (51,57;113,57)	<0,001	107,42 (73,34;151,35)	96,33 (75,61;127,23)	
Ved (см/с)	85,45 (50,30;160,33)	18,78 (11,80;27,42)	<0,001	28,33 (20,09;40,50)	25,25 (16,18;35,71)	
RI	0,65 ± 0,10	0,73 ± 0,11	<0,001	0,7 ± 0,11	0,73 ± 0,10	
PI	1,23 ± 0,45	1,64 ± 0,67	<0,001	1,40 ± 0,56	1,55 ± 0,53	
TAMX (см/с)	151,05 (92,22;244,92)	36,86 (28,09;47,81)	<0,001	54,33 (35,81;76,35)	48,64 (32,32;64,60)	0,047
TAV (см/с)	84,08 (50,84;145,16)	20,35 (14,63;26,77)	<0,001	29,81 (19,36;40,42)	25,07 (17,98;34,97)	0,032
ОСК (мл/мин)	239,11 (165,14;513,94)	237,26 (165,18;428,56)		247,64 (163,46;330,25)	249,33 (183,87;314,26)	

Примечания

ВСА – внутренняя сонная артерия; d – диаметр; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; ОСК – объемная скорость кровотока.

Таблица 16 – Параметры кровотока в ПА (сегмент V2) на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ПА-V2 (сторона стеноза)		p	ПА-V2 (контралатеральная сторона)		p
	до	после		до	после	
d (см)	0,36±0,05	0,39±0,10		0,39±0,10	0,37±0,07	
Vps (см/с)	50,61 (36,19;66,29)	47,66 (36,94;57,63)		57,15 (43,69;74,17)	49,02 (41,37;63,32)	0,036
Ved (см/с)	13,56 (10,51;18,02)	12,20 (9,34;20,24)		16,83 (11,88;20,74)	14,84 (12,15;18,68)	
RI	0,72±0,09	0,72±0,09		0,69±0,09	0,68±0,09	
PI	1,44±0,43	1,49±0,46		1,32±0,36	1,26±0,37	
TAMX (см/с)	24,43 (20,58;34,67)	23,66 (18,99;31,52)		28,99 (22,71;37,58)	27,06 (22,34;34,28)	
TAV (см/с)	13,91 (12,41;19,03)	12,39 (10,67;16,69)		16,71 (12,78;20,55)	15,01 (11,38;20,01)	0,043
ОСК (мл/мин)	79,89 (59,86;121,01)	92,35 (60,70;118,47)		106,21 (64,57;186,25)	89,25 (61,21;142,65)	

Примечания

ПА-V2 – позвоночная артерия, сегмент V2; d – диаметр; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; ОСК – объемная скорость кровотока.

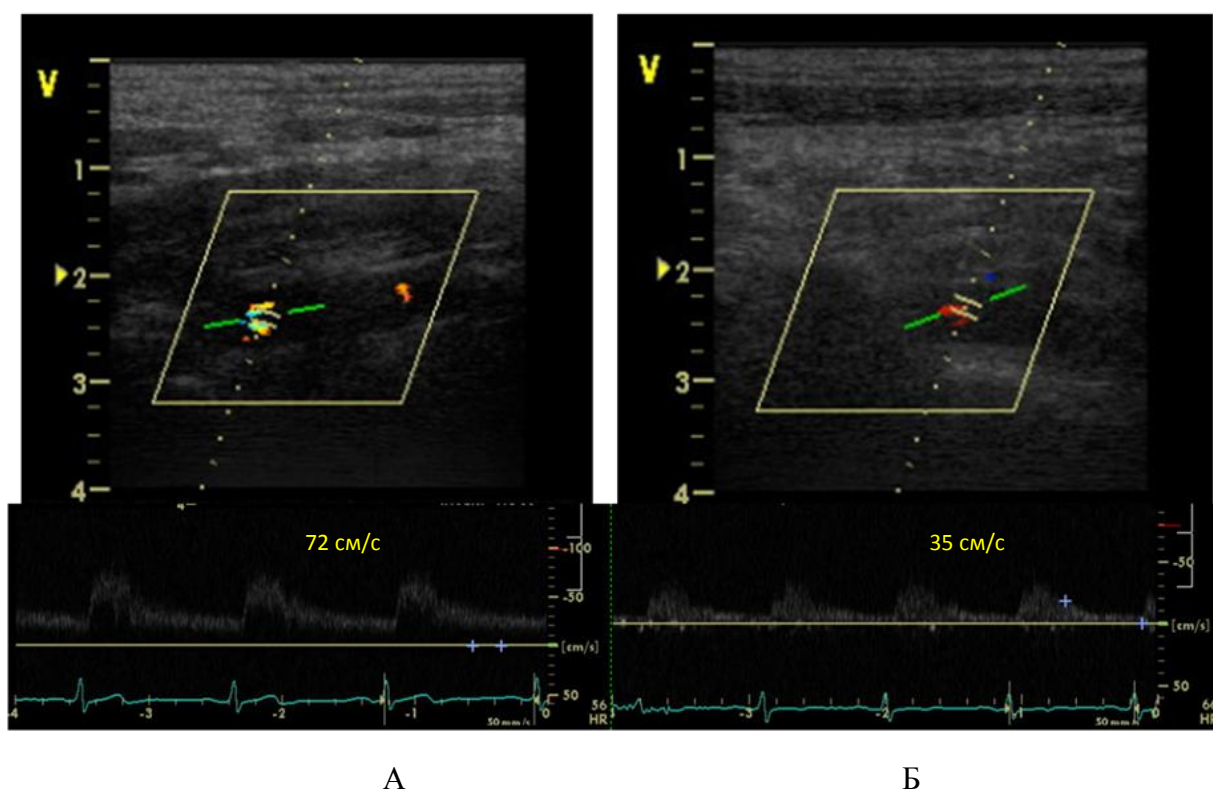


Рисунок 7 – Позвоночная артерия (контралатеральная стенозу сторона)– снижение скоростных показателей. А – до операции, Vps=72 см/с, Б – после операции, Vps=35 см/с.

Таблица 17 – Параметры кровотока в ВСА на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ВСА каменный сегмент (сторона стеноза)		р	ВСА каменный сегмент (контралатеральная сторона)		р
	до	после		до	после	
d (см)	0,71± 0,18	0,66± 0,16		0,73±0,21	0,75±0,21	
Vps (см/с)	67,02 ±28,38	57,88 ±17,90	0,066	68,67±25,50	67,51±16,47	
Ved (см/с)	19,14±8,08	16,11±6,98	0,068	19,45±10,37	20,04±8,20	
RI	0,70±0,10	0,72±0,80		0,72±0,11	0,70±0,09	
PI	1,37±0,54	1,45±0,43		1,50±0,60	1,43±0,58	
TAMX (см/с)	34,11±12,43	30,06±11,47		36,32±16,49	35,81±11,78	
TAV (см/с)	18,85±7,00	16,81±7,41		20,05±9,8	19,80±6,77	
ОСК (мл/мин)	397,60 (270,62;586,01)	346,24 (220,11;463,77)		570,96 (189,62;815,63)	404,21 (248,07;754,47)	

Примечания

ВСА – внутренняя сонная артерия; d – диаметр; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; ОСК – объемная скорость кровотока.

Таблица 18 – Параметры кровотока в ГА на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	Глазная артерия (сторона стеноза)		р	Глазная артерия (контралатеральная сторона)		р
	до	после		до	после	
Vps (см/с)	45,42±9,8	46,03±11,38		44,64±0,62	44,08±0,86	
Ved (см/с)	14,87±5,61	14,11±6,07		14,43±6,76	13,77±4,31	
RI	0,67± 0,10	0,69± 0,11		0,68±0,11	0,68±0,10	
PI	1,32± 0,39	1,39± 0,50		1,33±0,56	1,31±0,41	
TAMX (см/с)	23,94± 6,17	24,72± 8,00		24,47±7,61	23,83±5,48	
TAV (см/с)	15,72± 3,87	15,32±4,81		14,75±4,67	14,50±3,51	

Примечания

ГА – глазная артерия; V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; $TAMX$ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока.

Таблица 19 – Параметры кровотока в НБА на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	Надблоковая артерия (сторона стеноза)			Надблоковая артерия (контралатеральная сторона)		
	до	после	р	до	после	р
Vps (см/с)	44,12± 11,58	48,95± 15,75		42,94±8,92	43,68±12,57	
Ved (см/с)	13,22± 4,07	15,76± 6,06		12,33±3,66	11,33±3,62	
RI	0,70± 0,07	0,68± 0,07		0,71±0,07	0,73±0,07	
PI	1,32± 0,35	1,27± 0,32		1,36±0,33	1,50±0,35	
TAMX (см/с)	23,70± 5,83,	26,63± 8,23		23,03±5,43	21,77±6,2	
TAV (см/с)	14,12± 4,00	16,69± 5,17		14,23±3,67	13,51±4,28	

Примечания

Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; *Ved* – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; *RI* – индекс периферического сопротивления; *PI* – пульсационный индекс; *TAMX* – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; *TAV* – усредненная по времени средняя скорость кровотока.

Таблица 20 – Параметры кровотока в СМА на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	СМА (сторона стеноза)			СМА (контралатеральная сторона)		
	до	после	р	до	после	р
d, условный, по данным ТКДС	0,42±0,12	0,43±0,13		0,43±0,13	0,47±0,17	
Vps (см/с)	59,58 (41,95;85,47)	60,57 (44,22;90,86)		69,90 (51,54;92,89)	70,34 (48,42;111,96)	
Ved (см/с)	26,99 (25,05;57,33)	28,56 (17,10;38,35)		28,96 (14,64;39,26)	33,90 (15,59;44,50)	
RI	0,61±0,11	0,60±0,10		0,61±15	0,62±0,11	
PI	1,01±0,37	0,99±0,31		1,10±0,59	1,11±0,45	
TAMX (см/с)	42,69 (25,05;57,32)	42,35 (28,40;59,73)		44,78 (25,81;61,87)	49,65 (27,27;72,74)	
TAV (см/с)	23,09 (13,78;32,40)	23,40 (14,62;32,42)		26,01 (14,28;34,34)	28,15 (15,84;40,49)	

Примечания

СМА – средняя мозговая артерия; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; RI – индекс периферического сопротивления; PI – пульсационный индекс; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока.

Практически целесообразен анализ не только абсолютных значений показателей кровотока с каждой стороны, но и степени их различий (процентной асимметрии) в парных магистральных стволах. В норме для ВСА КА не должен превышать 30 % [48]. В ходе исследования было установлено, что исходно коэффициент асимметрии линейного кровотока во внутренней сонной артерии в основной группе исследования у пациентов со стенозом составил 55 %, что статистически значимо отличалось от контрольной группой. Высокое значение КА является проявлением компенсаторной реакции, направленной на восстановление кровотока в зонах пониженного кровоснабжения в бассейне стенозированной сонной артерии. В контрольной группе коэффициент асимметрии соответствовал 29 %. После операции КЭЭ у пациентов основной группы КА приблизился к нормальному значению и составил 36 %. Суммарный кровоток – сумма объемных скоростей по ВСА и позвоночным артериям – обеих сторон значимо не изменился после операции, что свидетельствует о перераспределении кровотока по артериям каротидного бассейна.

Для целостной картины гемодинамических реакций со стороны сосудов головного мозга оценка артериального звена должна быть дополнена исследованием **венозной системы**. Проводилось сравнение показателей кровотока во ВЯВ до и после операции в покое. Интерес к изучению венозных мозговых сосудов обусловлен тем, что длительное время венозной составляющей мозгового кровотока отводилась несущественная роль в патогенезе сосудистых заболеваний. Известно, что для венозной системы головного мозга характерны большая емкость по сравнению с артериальной; выраженность анастомозов, позволяющих крови оттекать в направлении как глубоких, так и поверхностных коллекторов; многочисленность путей оттока от черепа. В связи с этим было проведено сравнение показателей кровотока во внутренних яремных и позвоночных венах до и после операции КЭЭ. Измерения во внутренних яремных венах (ВЯВ) проводилось на трех уровнях, начиная от нижней луковичи по

направлению вверх. Скоростные показатели в позвоночных венах определялись в сегменте V2, как более доступном для визуализации. При проведении статистического анализа, статистически значимые изменения были выявлены только во ВЯВ на контралатеральной стенозу стороне – увеличилась скорость, соответствующая пику S с 24,21 (20,42; 34,24) до 28,94 (20,63; 41,37) см/с, а также пику Т с 16,47 (13,17; 25,07) до 21,94 (17,50; 30,13) см/с во ВЯВ на втором уровне (рисунок 8). На других уровнях ВЯВ и в позвоночных венах статистически значимых изменений после операции выявлено не было (таблицы 21–24). ОСК на стороне стеноза на всех трех уровнях исследования ВЯВ уменьшилась; на контралатеральной стороне – увеличилась также на всех уровнях. Для более детальной оценки кровотока по ВЯВ нами было принято решение проводить исследование на трех уровнях. Полученные результаты показали, что показатели на разных уровнях изменяются примерно одинаково. В сегментах V2 позвоночных вен было зарегистрировано увеличение объемных скоростей кровотока с обеих сторон по сравнению с показателями до реваксуляризации. Современная концепция физиологии венозного кровотока предполагает, что преимущественное направление венозного дренирования зависит от положения тела пациента, в горизонтальном положении основной объем крови от головного мозга оттекает по внутренним яремным венам. Таким образом, увеличение скоростных показателей ВЯВ после операции КЭЭ на контралатеральной стороне, вероятнее всего, свидетельствуют об адекватном распределении кровотока по магистральным сосудам головного мозга.

Таблица 21 – Параметры кровотока во ВЯВ (первый уровень) на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ВЯВ 1 (стеноз)		р	ВЯВ 1 (контралатеральная сторона)		р
	до	после		до	после	
Просвет (продольный размер) (см)	1,63±0,51	1,66±0,48		1,55±0,38	1,64±0,47	
Просвет (поперечный размер) (см)	1,08±0,28	1,01±0,39		1,01±0,31	0,99±0,30	
пик S (см/с)	28,26 (18,30;41,76)	23,90 (14,01;34,16)		30,80 (17,37;44,31)	26,76 (18,72;37,72)	
пик T (см/с)	20,17 (13,07;25,98)	18,56 (11,68;26,11)		20,71 (15,59;27,41)	21,02 (16,24;31,78)	
пик A (см/с)	11,17 (8,76;13,36)	10,62 (8,17;12,96)		8,90 (8,24;11,30)	10,61 (9,68;14,95)	
TAV (см/с)	7,21 (5,64;10,73)	7,16 (4,86;10,14)		8,72 (6,35;12,75)	8,01 (5,55;12,52)	
TAMX (см/с)	15,69(11,25-21,36)	14,47 (9,76;19,39)		18,54 (12,64;24,13)	16,64 (13,38;22,42)	
d (см)	0,84±0,27	0,83±0,28		0,81±0,33	0,84±0,26	
ОСК (мл/мин)	278,91±200	217,65 (103,03;417,78)		265,07 (138,14;391,51)	279,57 (155,87;451,97)	

Примечания

ВЯВ-1 – внутренняя яремная вена, уровень «один» начиная от нижней луковичи внутренней яремной вены по направлению вверх; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; d – диаметр; ОСК – объемная скорость кровотока.

Таблица 22 – Параметры кровотока во ВЯВ (второй уровень) на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ВЯВ 2 (сторона стеноза)		р	ВЯВ 2 (контралатеральная сторона)		р
	до	после		до	после	
Просвет (продольный размер) (см)	1,57 ±0,38	1,57 ±0,47		1,46±0,35	1,51±0,34	
Просвет (поперечный размер) (см)	0,89 ±0,47	0,91 ±0,33		0,82±0,30	0,87±0,33	
пик S (см/с)	27,14 (13,68;39,28)	26,63 (17,71;39,42)		24,21 (20,42;34,24)	28,94 (20,63;41,37)	< 0,05
пик T (см/с)	18,45 (14,50;27,17)	21,16 (12,61;31,05)		16,47 (13,17;25,07)	21,94 (17,50;30,13)	0,012
пик A (см/с)	8,35 (7,39;12,05)	9,10 (7,31;12,60)		9,29 (6,72;11,69)	9,73 (8,01;14,13)	
TAV (см/с)	8,14 (5,02;12,28)	6,89 (4,97;11,33)		7,87 (6,22;11,96)	8,19 (7,06;13,36)	
TAMX (см/с)	16,55 (11,18;24,83)	17,06 (10,07;24,02)		16,60 (12,87;24,86)	18,44 (13,99;25,70)	
d (см)	0,78 ±0,31	0,72 ±0,33		0,70±0,24	0,71±0,25	
ОСК (мл/мин)	200,6 (102,31;321,98)	125,65 (63,32;290,72)		163,72 (122,65;258,32)	193,54 (135,89;303,61)	

Примечания

ВЯВ-2 – внутренняя яремная вена, уровень «два» начиная от нижней луковичи внутренней яремной вены по направлению вверх; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; d – диаметр; ОСК – объемная скорость кровотока.

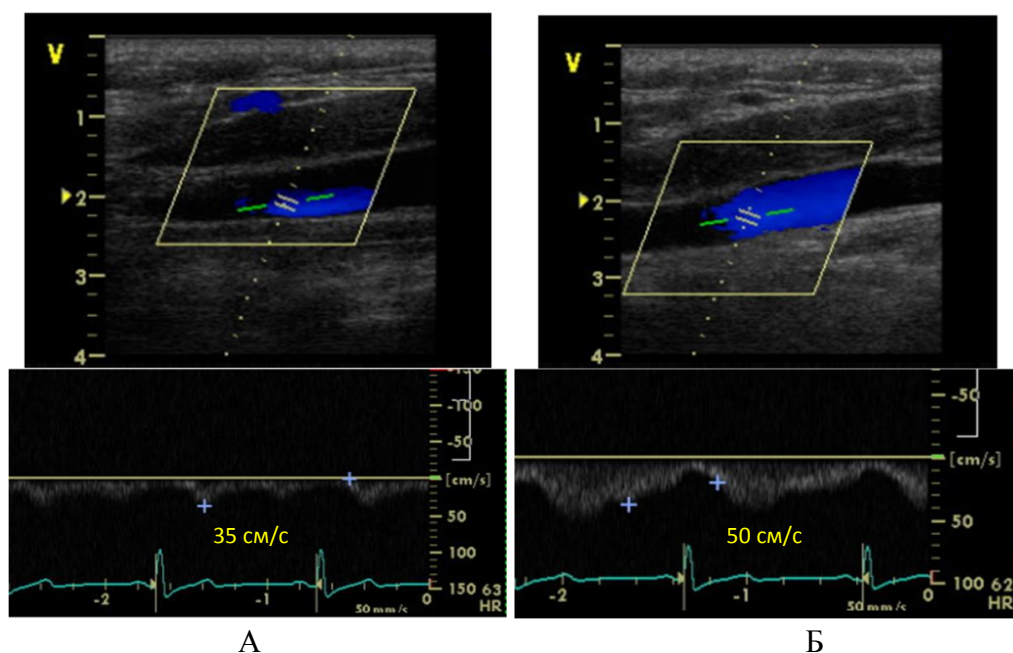


Рисунок 8 – Внутренняя яремная вена (контралатеральная стенозу сторона) – увеличение скоростных показателей. А – до операции, $V(\text{пик S}) = 35 \text{ см/с}$, Б – после операции, $V(\text{пик S}) = 50 \text{ см/с}$.

Таблица 23 – Параметры кровотока во ВЯВ (третий уровень) на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ВЯВ 3 (сторона стеноза)		p	ВЯВ 3 (контралатеральная сторона)		p
	до	после		до	после	
Просвет (продольный размер) (см)	$1,28 \pm 0,27$	$1,29 \pm 0,30$		$1,36 \pm 0,32$	$1,37 \pm 0,32$	
Просвет (поперечный размер) (см)	$0,68 \pm 0,17$	$0,67 \pm 0,26$		$0,71 \pm 0,17$	$0,73 \pm 0,19$	
пик S (см/с)	32,49 (23,51;45,87)	32,96 (20,77;43,57)		29,13 (21,34;43,85)	27,45 (21,51;43,01)	
пик T (см/с)	25,04 (14,56;37,68)	25,97 (15,61;36,12)		19,84 (13,68;31,78)	23,08 (16,58;32,47)	
пик A (см/с)	8,97 (6,79;15,12)	10,67 (8,09;12,07)		8,20 (5,02;9,94)	8,35 (7,36;14,05)	
ТАV (см/с)	9,85 (7,15;17,16)	9,72 (7,64;13,76)		8,63 (6,80;13,93)	10,31 (7,18;13,70)	
ТАМХ (см/с)	22,48 (13,94;33,53)	20,26 (14,06;28,69)		16,81 (13,50;31,34)	19,36 (14,46;30,46)	
d (см)	$0,64 \pm 0,25$	$0,62 \pm 0,25$		$0,62 \pm 0,20$	$0,69 \pm 0,18$	
ОСК (мл/мин)	220,99 (116,71;290,61)	171,66 (55,33;385,30)		151,13 (84,42;224,60)	204,25 (145,78;307,68)	

Примечания

ВЯВ-3 – внутренняя яремная вена, уровень «три» начиная от нижней луковичи внутренней яремной вены по направлению вверх; ТАV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; ТАМХ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; d – диаметр; ОСК – объемная скорость кровотока.

Таблица 24– Параметры кровотока в позвоночных венах (сегмент V2) на стороне стеноза и на контралатеральной стороне до операции и в ранние сроки после КЭЭ

	ПВ-V2 (сторона стеноза)		p	ПВ-V2 (контралатеральная сторона)		p
	до	после		до	после	
d (см)	0,23±0,05	0,27±0,06		0,24±0,04	0,23±0,08	
пик S (см/с)	30,65 (20,32;46,76)	35,88 (18,77;43,64)		32,31 (19,31;46,88)	26,69 (19,44;51,59)	
пик T (см/с)	20,14 (11,99;27,74)	21,93 (13,98;37,00)		18,69 (10,98;29,32)	25,98 (19,17;36,79)	
TAV (см/с)	10,33 (6,4;12,86)	10,45 (7,18;12,78)		9,19 (6,48;15,34)	9,08 (6,35;17,14)	
TAMX (см/с)	19,19 (11,54;24,86)	19,80 (15,47;27,77)		16,44 (11,71;29,64)	18,85 (13,65;33,15)	
ОСК (мл/мин)	22,44 (12,60;39,13)	26,89 (16,48;57,71)		23,58 (16,54;37,88)	24,11 (12,28;44,53)	
Примечания ПВ-V2 – позвоночная вена, сегмент V2; TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; d – диаметр; ОСК – объемная скорость кровотока.						

Цель данного фрагмента нашего исследования – совместная оценка состояния артериального и венозного кровотока у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий до и после оперативного лечения. Известно, что абсолютные параметры кровотока в состоянии покоя не могут служить адекватным критерием оценки состоятельности мозгового кровотока из-за невозможности оценки его резервных возможностей [33]. При этом реактивность церебральных сосудов отражает функциональную устойчивость системы кровообращения сосудов головного мозга, что позволяет оценить ее резервные возможности и является одним из важных факторов, влияющих на прогноз оперативного вмешательства [69]. В связи с этим кроме исследования состояния кровотока в покое, оценивалась также реактивность церебральных сосудов в условиях функциональных тестов, которые позволяют зарегистрировать локальные или генерализованные нарушения цереброваскулярной гемодинамики.

Известно, что в норме при проведении пробы с задержкой дыхания, вызывающей состояние гиперкапнии, происходит общее снижение периферического сопротивления и увеличение скоростных параметров кровотока

в крупных интракраниальных артериях [54]. Это происходит за счет увеличения содержания углекислого газа в плазме крови, что, в свою очередь, приводит к раздражению рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечных элементов сосудистой стенки [94]. Гипероксическая проба в противоположность гиперкапнии вызывает состояние гипероксии и гипокапнии, при этом происходит сужение артериол и снижение скорости кровотока в крупных артериях [48]. В контрольной группе при проведении пробы с гиперкапнией и гипероксией получены положительные реакции, что свидетельствует о сохранности ауторегуляторных механизмов. В основной группе больных с атеросклерозом сонных артерий гиперкапническая нагрузка выявила нарушения реактивности сосудов на стороне стеноза. Очевидно, что нарушение чувствительности церебральных сосудов к нагрузочным тестам, определяемое при функциональной пробе с гиперкапнией, свидетельствует о напряжении ауторегуляторных механизмов, снижении или исчерпании церебрального резерва и может повысить риск развития инсульта у данной категории пациентов. Крайне важна оценка цереброваскулярного резерва до операции; при обнаружении у пациента отрицательной либо парадоксальной реакции кровотока увеличивается риск осложнений во время проведения КЭЭ и в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов основной группы в покое установлено значимое снижение скорости кровотока в ВСА на стороне стеноза после операции, что является ожидаемым исходом хирургической коррекции гемодинамически значимого стеноза. Уменьшение скоростных показателей в вертебральной артерии на стороне, контралатеральной стенозированию ВСА, позволяет считать, что после удаления атеросклеротической бляшки из ВСА и восстановления в ней кровотока, произошло перераспределение крови по сосудам и дополнительная нагрузка, приходившаяся на позвоночную артерию, значительно уменьшилась. Увеличение скорости кровотока во внутренней яремной вене на контралатеральной стенозу стороне также свидетельствует о функциональном перераспределении кровотока после операции КЭЭ.

Таким образом, методы ультразвуковой оценки артериального и венозного кровотока являются адекватным способом оценки мозговой гемодинамики и цереброваскулярного резерва на этапах хирургического вмешательства. При этом изменение показателей реактивности церебральных сосудов характеризует функциональное состояние мозгового кровообращения и является важным диагностическим признаком. Использование функциональных тестов с задержкой дыхания и гипервентиляцией позволяют оценить состояние системы мозгового кровообращения и цереброваскулярного резерва, что является одним из важных факторов в определении тактики хирургического вмешательства. Отрицательная или парадоксальная реакция мозгового кровотока на пробу с гиперкапнией свидетельствует об истощенности функционального резерва в стеноз-зависимом бассейне и является дополнительным показанием к каротидной эндартерэктомии.

3.3 Оценка взаимосвязи цереброваскулярной реактивности головного мозга и МРТ картины атеросклеротической бляшки сонных артерий

В данном фрагменте работы была проведена оценка соотношения структуры атеросклеротической бляшки ВСА по данным МРТ и цереброваскулярной реактивности головного мозга при УЗДГ. С этой целью у 21 пациента (средний возраст $64,4 \pm 13,1$) с гемодинамически значимым стенозом ВСА было проведено ультразвуковое исследование СМА до и после дозированных гиперкапнических и гипероксических нагрузок, а также МРТ области сонных артерий. В контрольную группу вошли 7 здоровых добровольцев (6 мужчин и 1 женщина, средний возраст $59,1 \pm 9,8$). По направленности реакции мозгового кровотока при функциональном тестировании все пациенты были разделены на три группы: с положительной (ИР = 1,1–1,4), отрицательной (ИР = 0,9–1,1) и парадоксальной реакцией (ИР < 0,9) кровотока (таблица 25).

Таблица 25 –Характеристика типов реакций в СМА при проведении функциональных тестов с задержкой дыхания и гипервентиляцией

	Проба с гиперкапнией (n=21)		Проба с гипероксией (n=15)	
	Сторона стеноза	Контралатеральная сторона	Сторона стеноза	Контралатеральная сторона
Положительная реакция	7 (33 %)	11 (52 %)	11 (73 %)	9 (60 %)
Отрицательная реакция	6 (29 %)	6 (29 %)	3 (20 %)	1 (7 %)
Парадоксальная реакция	8 (38 %)	4 (19 %)	1(7 %)	5 (33 %)

Для определения изменений параметров кровотока по СМА в ответ на определенный физиологический стимул оценивалась реакция в бассейне пораженной артерии и на контралатеральной стенозу стороне. При этом было выделено три типа возможных сочетаний [48]:

- однонаправленная положительная (при положительной реакции в парных СМА);
- однонаправленная отрицательная (при двусторонних отрицательных либо парадоксальных реакциях или их сочетании в СМА);
- разнонаправленная реакция (при односторонней положительной реакции в сочетании с отрицательным либо парадоксальным ответом контралатерально).

В условиях пробы с задержкой дыхания (гиперкапнического характера) у большинства пациентов (76 %) наблюдалась однонаправленная отрицательная (38 %) либо разнонаправленная (38 %) реакция кровотока в СМА. Тогда как в 47 % проба с гипервентиляцией (гипероксического характера) давала однонаправленную положительную реакцию (таблица 26).

Таблица 26 – Типы сочетания реакций в одноименных СМА при проведении нагрузочных тестов с задержкой дыхания и гипервентиляцией

	Проба с гиперкапнией (n=21)	Проба с гипероксией (n=15)
Однонаправленная положительная реакция	5 (24 %)	7 (47 %)
Однонаправленная отрицательная реакция	8 (38 %)	2 (13 %)
Разнонаправленная реакция	8 (38 %)	6 (40 %)

При проведении пробы с задержкой дыхания у пациентов с гемодинамически значимым стенозом наблюдались статистически значимые различия индекса реактивности на стороне стеноза – $0,98 \pm 0,20$ в сравнении с контрольной группой – $1,28 \pm 0,14$. При этом гипервентиляционный тест статистически значимых различий не выявил: $1,28 \pm 0,29$ – в основной группе исследования и $1,10 \pm 0,22$ – в контрольной группе. На контралатеральной стенозу стороне в условиях

гиперкапнической и гипервентиляционной проб статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 27).

Таблица 27 – Показатели индекса реактивности СМА при проведении функциональных проб

	Группа исследования		Контрольная группа (n=7)	
	Сторона стеноза	Контралатеральная сторона	Правая сторона	Левая сторона
Проба с гиперкапнией (n=21)	0,98 ± 0,20 p<0,001	1,16 ± 0,35 p>0,05	1,28 ± 0,14	1,14 ± 0,20
Проба с гипероксией (n=15)	1,28 ± 0,29 p>0,05	1,18 ± 0,36 p>0,05	1,10 ± 0,22	1,33 ± 0,15
<i>Примечание:</i> Уровень статистической значимости различий p – по сравнению с контрольной группой.				

При анализе МР-томограмм области сонных артерий у пациентов основной группы сознательно ограничились результатами исследований без дополнительного парамагнитного контрастирования. Это вызвано тем, что в рутинной практике времяпролетная МРА сосудов головного мозга выполняется намного чаще, и она проще в выполнении, чем методики контрастированной МРА. В связи с этим выявление наиболее прогностически опасных бляшек каротидных артерий по данным исходного неконтрастированного МР-томографического исследования является весьма важным и актуальным. По данным визуальной оценки T1-ВИ и T2-ВИ были выделены четыре типа атеросклеротических бляшек (таблица 28).

Таблица 28 – Типы бляшек по данным визуальной оценки T1-ВИ и T2-ВИ

Характеристика типа бляшки	n	T1-ВИ	T2-ВИ
Смешанная бляшка с выраженным фиброзированием и липидным ядром	1	+	+
Бляшка с преобладанием липидного компонента	9	—	+
Бляшка с микрогеморрагиями	5	+	—
Кальцинированная бляшка	0	—	—
<i>Примечания</i> <i>n – количество пациентов; T1-ВИ – T1-взвешенное изображение; T2-ВИ – T2-взвешенное изображение; «+» – гиперинтенсивное изображение; «–» – гипоинтенсивное изображение атеросклеротической бляшки.</i>			

Сопоставив структуру атеросклеротической бляшки и реактивность СМА, мы оценили взаимосвязь непосредственно МР-томографической картины атеросклеротической бляшки (типы бляшек) и сочетанную реакцию реактивности (однонаправленная положительная, однонаправленная отрицательная и разнонаправленная реакция) при проведении функциональных проб. Было выявлено, что в условиях теста с задержкой дыхания ($n = 15$) у большинства (56 %) пациентов с гипоинтенсивной на T1-ВИ и гиперинтенсивной на T2-ВИ МР-томографической картиной бляшки наблюдалась однонаправленная положительная реакция на функциональную нагрузку (Клин. пример №1). Тогда как, однонаправленная отрицательная либо отрицательная реакция на стороне стеноза (разнонаправленная в целом) выявлялись у пациентов, имеющих гиперинтенсивную бляшку на T1-ВИ и гипоинтенсивную на T2-ВИ по данным МРТ в 44 % случаев (Клин. пример № 2). В свою очередь гиперинтенсивная на T1-ВИ и гипоинтенсивная на T2-ВИ – бляшка с микрогеморрагиями во всех случаях соответствовала либо отрицательной, либо разнонаправленной реакции (таблица 29). При проведении пробы с гипервентиляцией ($n = 11$) у пациентов с гипоинтенсивной на T1-ВИ и гиперинтенсивной на T2-ВИ МР-томографической картиной бляшки (бляшка с преобладанием липидного компонента) однонаправленная положительная реакция наблюдалась в 50 % случаев,

однонаправленная отрицательная в – 17 %, разнонаправленная – в 33 %. Следует отметить, что бляшка с микрогеморрагиями во всех случаях соответствовала либо отрицательной, либо разнонаправленной реакции (таблица 30).

Клинический пример № 1.

Пациент Ф., 1955 г.р., 58 лет (рост – 170 см, вес – 85 кг), поступил в отделение сердечной недостаточности 19.11.2013 г. с диагнозом:

Основное заболевание: стенозирующий атеросклероз сонных артерий (Стеноз ВСА слева 80%). Состояние после КЭЭ справа с аутовенозной заплатой от 19.08.2013 г.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III ст., достигнут целевой уровень АД. Атеросклероз бедренных артерий, гемодинамически незначимый. Гиперурикемия.

Сопутствующие заболевания: Хронический субатрофический гастрит, ремиссия.

По данным ЭКГ определялся синусовый ритм, ЧСС – 63 ударов в мин. ЭОС не отклонена.

По данным ЭхоКГ: сердечные камеры не увеличены. Стенки ЛЖ не утолщены, сократимость ЛЖ в норме, нарушений локальной сократимости нет. Восходящая аорта и фиброзное кольцо аортального клапана уплотнены, в створках кальцинаты, регургитация 1 ст. Митральная регургитация менее 1 ст., створки тонкие. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

По данным УЗИ сонных артерий слева в устье ВСА циркулярная, неоднородная, неровная, с преобладанием плотных компонентов бляшка 80%, дистальный просвет свободный, справа состояние после пластики, сосуд проходим, просвет свободен.

Проведена МРТ области сонных артерий с получением аксиальных срезов, оценена структура АТБ на стороне гемодинамически значимого стеноза сонных

артерий на T1- и T2-ВИ. На T1-ВИ визуализируется гипоинтенсивная, на T2-ВИ гиперинтенсивная атеросклеротическая бляшка – АТБ с преобладанием липидного ядра.

При исследовании **цереброваскулярного резерва СМА** (проведение пробы с гиперкапнией – задержка дыхания на 23 секунды) выявлена положительная реакция кровотока – ИР на стороне максимального стеноза равен 1,12 (рисунок 9).

Была проведена операция **каротидная эндартерэктомия** слева с аутовенозной пластикой. Измерено ретроградное давление в ВСА (60 мм рт. ст. при системном 120 мм рт.ст.). В просвете ОСА с переходом на ВСА – АТБ, стенозирующая просвет до 80%.

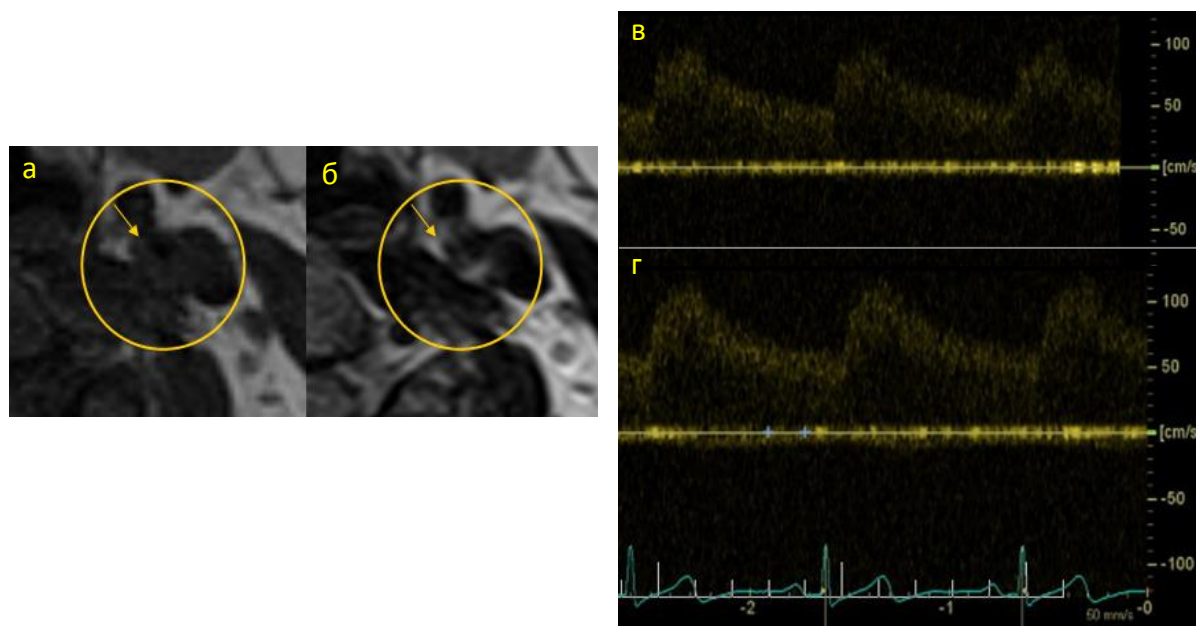


Рисунок 9 – МРТ-исследование в аксиальных срезах и ультразвуковое исследование – доплеровский спектр кровотока средней мозговой артерии у пациента с однонаправленной положительной реакции на нагрузку: а – T1-взв. SE MPT, б – T2-взв. SE MPT, в – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза у пациента в покое, г – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза у пациента при проведении пробы с задержкой дыхания. На МРТ визуализируется гипоинтенсивная на T1-ВИ и гиперинтенсивная на T2-ВИ атеросклеротическая бляшка (стрелки) – с преобладанием липидного ядра. Индекс реактивности СМА при проведении гиперкапнической пробы = 1,12 – положительная реакция.

Клинический пример № 2.

Пациент М., 1947 г.р., 65 лет (рост – 167 см, вес – 94 кг), поступил в кардиохирургическое отделение 30.05.2013 г. с диагнозом:

Основное заболевание: Атеросклероз сонных артерий. Стеноз ВСА 65 %.

Фоновое: Гипертоническая болезнь III ст., достигнута II ст. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение 1 ст. Гиперхолестеринемия. Диабетическая ретинопатия сетчатки.

Сопутствующие: Атеросклероз аорты, коронарных и бедренных артерий, гемодинамически незначимый. Хронический гастрит, ремиссия. МКБ. Киста левой почки. Варикозная болезнь правой нижней конечности. ХВН 2 ст.

По данным ЭКГ определялся синусовый ритм, ЧСС – 57 ударов в мин. ЭОС не отклонена.

По данным ЭхоКГ: размеры камер в пределах нормы, утолщена МЖП. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Систолическая функция удовлетворительная. Диастолическая дисфункция левого желудочка (нарушение его релаксации). Уплотнена восходящая аорта, мелкие кальцинаты в фиброзных кольцах аортального и митрального клапанов. Клапаны функционируют нормально.

По данным УЗИ сонных артерий – справа в устье ВСА выявлена циркулярная, неоднородная, с преобладанием гиподенсного компонента, с мелкими включениями кальция, неровная АТБ со стенозированием 70 %. Слева АТБ со стенозированием проста до 30 %.

Проведена МРТ области сонных артерий с получением аксиальных срезов, оценена структура АТБ на стороне гемодинамически значимого стеноза сонных артерий на T1- и T2-ВИ. На T1-ВИ визуализируется гиперинтенсивная, на T2-ВИ гипоинтенсивная атеросклеротическая бляшка – АТБ с микрогеморрагиями.

При исследовании **цереброваскулярного резерва СМА** (проведение пробы с гиперкапнией – задержка дыхания на 25 секунд) выявлена парадоксальная

реакция кровотока – ИР на стороне максимального стеноза равен 0,78 (рисунок 10).

Была проведена операция **каротидная эндартерэктомия** справа с аутовенозной пластикой. Измерено ретроградное давление в ВСА (43 мм. рт. ст. при системном 110 мм рт.ст.). В просвете ОСА с переходом на ВСА – плотная циркулярная бляшка, стенозирующая просвет до 70 %.

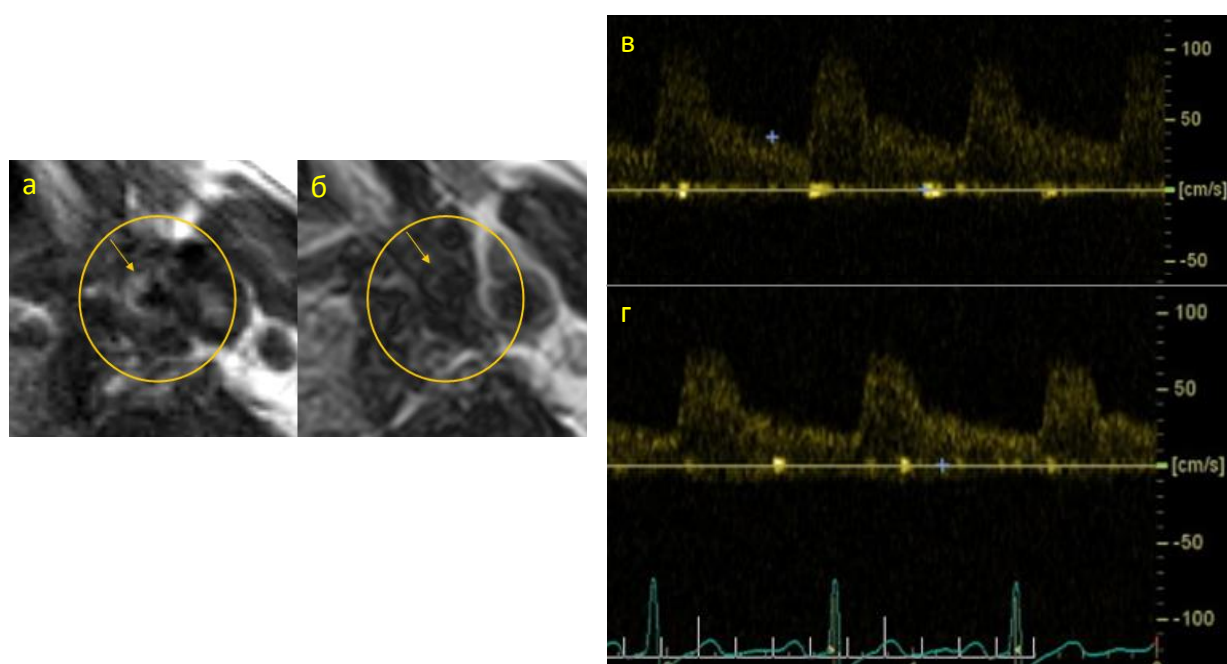


Рисунок 10 – МРТ-исследование в аксиальных срезах и ультразвуковое исследование – доплеровский спектр кровотока средней мозговой артерии у пациента с разнонаправленной реакции на нагрузку при проведении гиперкапнической пробы: а – T1-взв. SE МРТ, б – T2-взв. SE МРТ, в – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза у пациента в покое, г – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза (75 %) у пациента при проведении пробы с задержкой дыхания. На МРТ видна гиперинтенсивная на T1-ВИ и гипоинтенсивная на T2-ВИ атеросклеротическая бляшка (стрелки) – вследствие микрогеморрагии в бляшку. Индекс реактивности СМА на этой стороне при проведении гиперкапнической пробы = 0,78 – парадоксальная реакция.

Таблица 29 – Направленность реакции мозгового кровотока при проведении пробы с задержкой дыхания

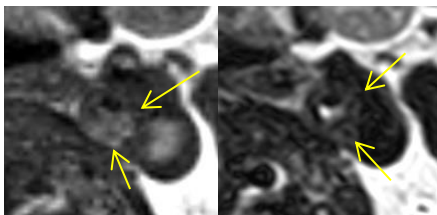
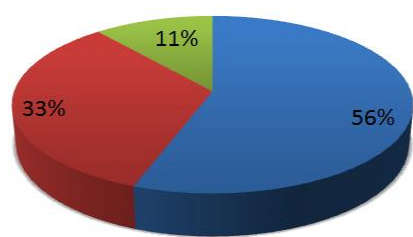
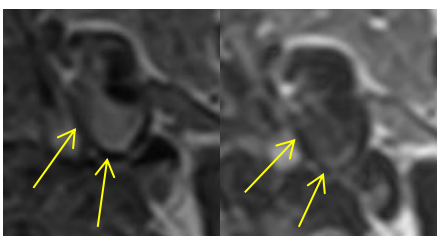
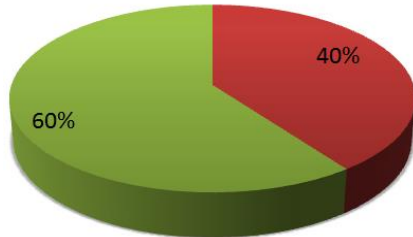
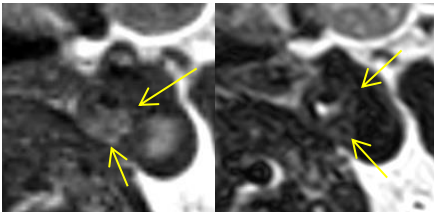
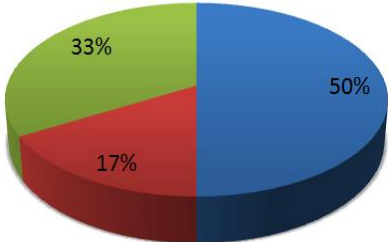
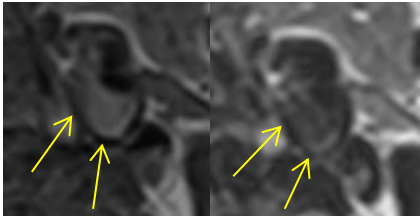
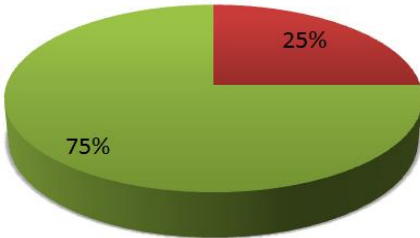
Бляшка с преобладанием липидного компонента (T1-ВИ гипо-, T2-ВИ гипер-)		 <table><tr><th>Реакция</th><th>Процент</th></tr><tr><td>однонаправленная положительная реакция</td><td>56%</td></tr><tr><td>однонаправленная отрицательная реакция</td><td>33%</td></tr><tr><td>разнонаправленная реакция</td><td>11%</td></tr></table>	Реакция	Процент	однонаправленная положительная реакция	56%	однонаправленная отрицательная реакция	33%	разнонаправленная реакция	11%
Реакция	Процент									
однонаправленная положительная реакция	56%									
однонаправленная отрицательная реакция	33%									
разнонаправленная реакция	11%									
Бляшка с микрогеморрагиями (T1-ВИ гипер-, T2-ВИ гипо-)		 <table><tr><th>Реакция</th><th>Процент</th></tr><tr><td>однонаправленная отрицательная реакция</td><td>40%</td></tr><tr><td>разнонаправленная реакция</td><td>60%</td></tr></table>	Реакция	Процент	однонаправленная отрицательная реакция	40%	разнонаправленная реакция	60%		
Реакция	Процент									
однонаправленная отрицательная реакция	40%									
разнонаправленная реакция	60%									
Примечания T1-ВИ – T1-взешенное изображение; T2-ВИ – T2-взешенное изображение; гипо – гипоинтенсивная бляшка; гипер – гиперинтенсивная бляшка.  – однонаправленная положительная реакция  – однонаправленная отрицательная реакция  – разнонаправленная реакция										

Таблица 30 – Направленность реакции мозгового кровотока при проведении пробы с гипервентиляцией

Бляшка с преобладанием липидного компонента (T1-ВИ гипо-, T2-ВИ гипер-)		 <table><tr><th>Реакция</th><th>Процент</th></tr><tr><td>однонаправленная положительная реакция</td><td>50%</td></tr><tr><td>однонаправленная отрицательная реакция</td><td>17%</td></tr><tr><td>разнонаправленная реакция</td><td>33%</td></tr></table>	Реакция	Процент	однонаправленная положительная реакция	50%	однонаправленная отрицательная реакция	17%	разнонаправленная реакция	33%
Реакция	Процент									
однонаправленная положительная реакция	50%									
однонаправленная отрицательная реакция	17%									
разнонаправленная реакция	33%									
Бляшка с микрогеморрагиями (T1-ВИ гипер-, T2-ВИ гипо-)		 <table><tr><th>Реакция</th><th>Процент</th></tr><tr><td>однонаправленная отрицательная реакция</td><td>25%</td></tr><tr><td>разнонаправленная реакция</td><td>75%</td></tr></table>	Реакция	Процент	однонаправленная отрицательная реакция	25%	разнонаправленная реакция	75%		
Реакция	Процент									
однонаправленная отрицательная реакция	25%									
разнонаправленная реакция	75%									
Примечания T1-ВИ – T1-взешенное изображение; T2-ВИ – T2-взешенное изображение; гипо – гипоинтенсивная бляшка; гипер – гиперинтенсивная бляшка.  – однонаправленная положительная реакция  – однонаправленная отрицательная реакция  – разнонаправленная реакция										

Проведенный статистический анализ показал, что при проведении функционального нагрузочного теста с задержкой дыхания существует статистически значимая связь между определенной при МРТ структурой бляшки и направленностью реакции ($p < 0,05$), тогда как при проведении пробы с гипервентиляцией значимых различий обнаружено не было.

В литературе не было найдено прямых сопоставлений показателей типологии атеросклеротических бляшек сонных артерий по данным МРТ (или иного лучевого исследования) и показателей реактивности кровотока в артериях головного мозга при дуплексном сканировании. При этом взаимосвязь между наличием критического стеноза и патологическими очаговыми изменениями головного мозга по данным МРТ хорошо подтверждена в большом количестве исследований [1, 67]. В связи с этим исследование имело своей целью в первую очередь выявить типы атеросклеротических бляшек, видимые при МРТ-исследовании до проведения контрастирования парамагнетиком, которые сопровождаются патологическими типами реакций кровотока в СМА в условиях функциональных тестов с гипер- и гипокапнией, т. е. представляют непосредственную опасность развития ишемического инсульта. В контрольной группе у всех обследованных добровольцев в условиях функциональных тестов получены положительные реакции, что свидетельствует о нормальном цереброваскулярном резерве [67, 100]. Гипервентиляционная проба у пациентов основной группы исследования не дала информации о взаимоотношениях реактивности сосудистого русла мозга и структуры атеросклеротической каротидной бляшки, тогда как гиперкапническая проба с задержкой позволила выявить такую связь. При этом патологические реакции мозгового кровотока у пациентов, имеющих бляшки с выраженным липидным ядром, выявляются в 44 % случаев. В случае развития внутрибляшечных геморрагий, но без нарушений эндотелиальной целостности покрышки, бляшка не сопровождалась разрывом интимы и тромбозом. Необходимо отметить, что наличие внутрибляшечных геморрагий с повреждениями интимы расцениваются как показание к

хирургическому вмешательству на каротидном бассейне [58, 163]. Нарушение цереброваскулярного сосудистого резерва, определяемое при функциональной пробе с гиперкапнией, представляет собой доказательство гемодинамической значимости бляшки и, следовательно, необходимости проведения КЭЭ [20, 58]. Ранее Е. Э. Бобриковой и др. показано, что интенсивно контрастируемые парамагнетиком каротидные бляшки ассоциированы с высоким риском развития ишемических цереброваскулярных нарушений [9, 67].

Полученные данные показывают, что при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии (ВСА) внутрибляшечные геморрагии даже и без повреждения эндотелия сосуда взаимосвязаны с критическим нарушением цереброваскулярной реактивности, оцениваемой по кровотоку в СМА [82, 84]. Обоснованно считать визуально определяемые при МРТ внутрибляшечные геморрагии критическим фактором риска, требующим удаления такой бляшки открытой КЭЭ или интервенционным методом (внутрисосудистым баллонированием и стентированием). Крайне важно, что выявление таких осложненных бляшек возможно в ходе обычного МРТ-исследования головного мозга, с охватом в поле зрения области каротидной бифуркации, с получением МР-томосрезов этой области на T1- и T2-взвешенных спин-эхо режимах тонкими срезами по 1-2,5 мм, что доступно сегодня абсолютно на всех современных рутинных МР-томографах. Таким образом, проведение МРТ-исследования области общей и внутренней сонных артерий может быть рекомендовано в качестве скринингового у всех пациентов, входящих в группу риска по данной патологии. Для выявления реальной значимости такого скринингового применения необходимо статистически более обширное, вероятно, меж- или многоцентровое, исследование.

3.4 МРТ с контрастным усилением в определении взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий и аортальной стенки

В основу данного фрагмента исследования легло изучение МР-томографической картины атеросклеротического поражения каротидных артерий в соответствии с липидным спектром крови, а также взаимосвязь накопления контраста парамагнетика в стенке аорты и сонных артериях.

Для оценки взаимоотношения нарушений микрососудистой проницаемости атеросклеротической бляшки и показателей липидного спектра при каротидном атеросклерозе было обследовано 17 пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий, средний возраст $62,3 \pm 6,2$ года.

У всех пациентов с атеросклерозом наблюдались статистически значимо превосходящие показатели усиления интенсивности сигнала в области стенки сонной артерии при введении контраста-парамагнетика по сравнению с контрольной группой (7 здоровых добровольцев: 5 мужчин и 2 женщины, средний возраст $59,3 \pm 8,6$). Значение ИУ во всех случаях в основной группе исследования было больше 1,11 (среднее значение $1,23 \pm 0,14$). У обследованных контрольной группы при контрастированном исследовании области сонных артерий происходило умеренное усиление интенсивности изображения стенок брахиоцефальных сосудов, по величине ИУ не превышавшее ни в одном случае 1,08 (в среднем $1,05 \pm 0,03$). У пациентов с атеросклерозом показатели липидного спектра имели тенденцию к повышению, но при этом только индекс ЛПНП/ЛПВП был статистически значимо выше нормы, составив в среднем $3,59 \pm 1,46$. У контрольных лиц показатели липидного спектра не превышали нормальных значений.

Было определено, что индекс усиления атеросклеротической бляшки при контрастировании и уровень общего холестерина положительно коррелируют между собой ($r = 0,584$; $p < 0,05$, рисунок 11), и также существует положительная

взаимосвязь средней силы между ИУ и уровнем триглицеридов ($r = 0,667$; $p < 0,05$, рисунок 12).

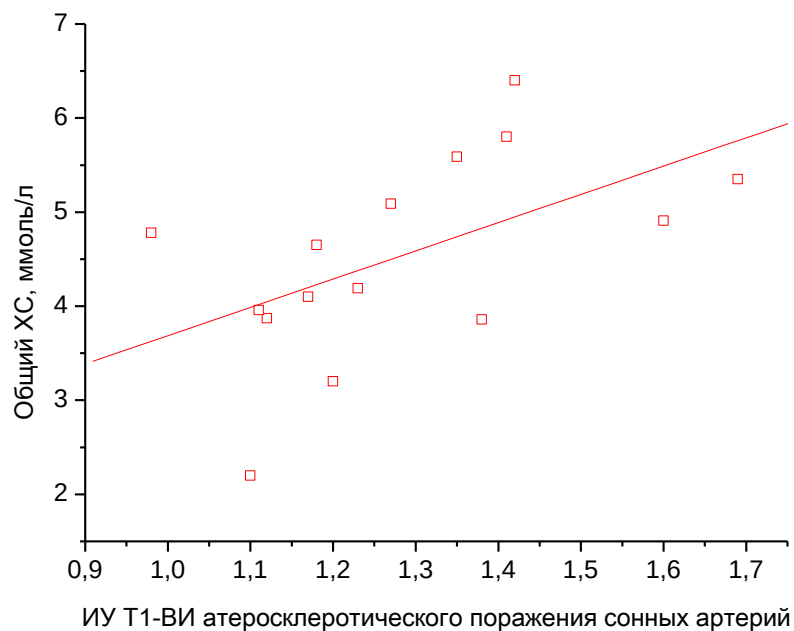


Рисунок 11 – Взаимосвязь ИУ T1-VI атеросклеротического поражения сонных артерий и значений показателей общего холестерина (ммоль/л)

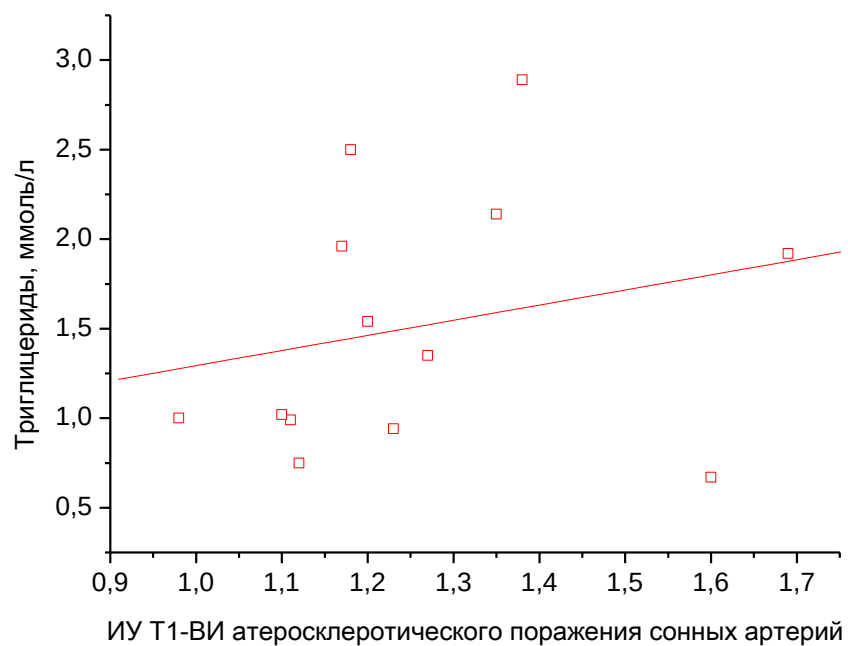


Рисунок 12 – Взаимосвязь ИУ T1-VI атеросклеротического поражения сонных артерий и значений показателей триглицеридов (ммоль/л)

Таким образом, можно предполагать существование взаимосвязи между проницаемостью атеросклеротически измененных стенок каротидных артерий для гидрофильных макромолекул и отдельными показателями липидного профиля пациентов. Вероятно, что именно повышенная проницаемость сосудистой стенки *vasa vasorum* бляшки определяется повышением уровня холестерина и триглицеридов у пациентов с атеросклерозом.

При расчете индекса усиления Т1-ВИ сонных артерий и аорты было получено, что значение ИУ во всех случаях было больше 1,11 (для сонных артерий – $1,24 \pm 0,17$, для аорты – $1,22 \pm 0,17$). При оценке взаимосвязи ИУ Т1-ВИ сонных артерий и аорты была получена положительная линейная зависимость средней силы (коэффициент корреляции Пирсона = 0,672, рисунок 13).

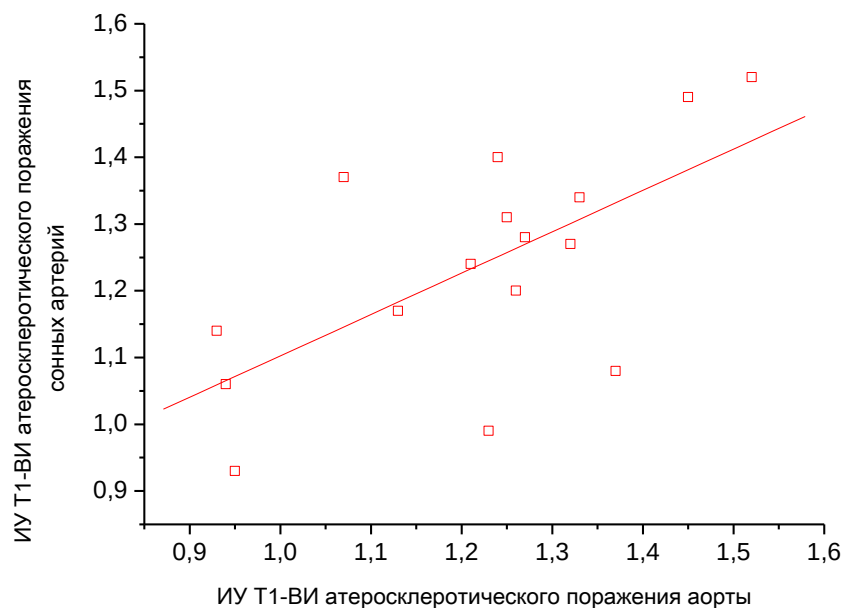


Рисунок 13 – Взаимосвязь ИУ Т1-ВИ атеросклеротического поражения сонных артерий и ИУ Т1-ВИ атеросклеротического поражения аорты

Таким образом, как выражение системно-воспалительной природы атеросклероза, аккумуляция парамагнитных контрастных препаратов при Т1-ВИ

МРТ отмечается по всему объему поражения артериального русла. При наличии патологической картины МРТ в каротидном бассейне целесообразно одновременное обследование аорты и ее ветвей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе показан широкий спектр имеющихся на сегодняшний день возможностей диагностики атеросклеротического поражения аорты и сонных артерий с помощью МРТ и ультразвуковых методов. Наряду с этим подчеркнута необходимость оценки цереброваскулярного резерва головного мозга у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий. Кроме того, показана актуальность использования бесконтрастной МРТ в оценке структуры атеросклеротического поражения во взаимосвязи с реактивностью сосудов головного мозга.

Настоящая научная работа преследовала цель разработать комплекс методов визуализирующей оценки атеросклеротического поражения стенки аорты и брахиоцефальных артерий по данным комплексного использования ультразвуковых методов и магнитно-резонансной томографии.

Для решения поставленных в работе задач в качестве объекта исследования были отобраны 123 пациента с различными локализациями атеросклеротического процесса. Предметом исследования являлось атеросклеротическое поражение сонных артерий и аорты, а также реактивность сосудов головного мозга.

Работа выполнялась по двум направлениям. Изучалась роль МРТ с контрастированием в визуализации атеросклеротического поражения стенки аорты и возможность количественной оценки атеросклеротических изменений, а также взаимосвязь поражений различных локализаций. Вторым направлением работы стало изучение ауторегуляторных возможностей сосудистой системы мозга.

Решение первой задачи заключалось в выявлении возможностей МРТ с контрастированием в количественной оценке атеросклеротического поражения аортальной стенки. В дополнение к контрастированному МР-томографическому исследованию сердца, выполнявшемуся по клиническим показаниям, исследовалась область атеросклеротического поражения аорты в аксиальной

плоскости. У всех пациентов рассчитывался индекс усиления T1-взвешенного изображения (ИУ), как отношение интенсивностей области стенки аорты на контрастированном и исходном МРТ-изображении. У 76 % из всех включенных в данный фрагмент исследования пациентов с распространенным атеросклерозом и перенесенным ОИМ при введении контраста-парамагнетика определялось усиление интенсивности сигнала в атеросклеротически измененной стенке аорты ($\text{ИУ} = 1,17 \pm 0,13$), статистически значимо превосходящее показатели контрольных лиц ($\text{ИУ} = 1,01 \pm 0,06$, $p < 0,05$). У 24 % накопления контраста-парамагнетика в стенке аорты выявлено не было. На основе оценки T1-ВИ, были выделены два типа накопления контраста-парамагнетика, в зависимости от протяженности и циркулярности поражения: локально-очаговый и диффузно-распространенный тип аккумуляции. У 15 (60%) пациентов был установлен очаговый характер накопления контраста парамагнетика ($\text{ИУ} = 1,09 \pm 0,06$), у 10 (40%) пациентов – диффузный тип аккумуляции ($\text{ИУ} = 1,26 \pm 0,13$). Показатели индекса усиления в двух данных группах статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от ИУ T1-ВИ контрольной группы ($\text{ИУ} = 1,01 \pm 0,06$).

Таким образом, с помощью данного исследования выявлены два типа накопления контраста парамагнетика в атеросклеротически измененной стенке аорты. Расчет индекса усиления позволяет количественно охарактеризовать каждый из данных типов аккумуляции. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что неоваскуляризация и геморрагии внутри бляшки являются важными факторами, способствующими нестабильности атеросклеротической бляшки [152]. Накопление контраста парамагнетика позволяет визуализировать процессы неоваскулогенеза в стенке аорты, при этом большинство вновь образовавшихся сосудов обладают тонкими стенками, имеют высокую проницаемость, сопровождающуюся воспалительной инфильтрацией. Такие сосуды склонны к разрывам, поэтому ранняя оценка поражения и вовремя начатое консервативное лечение могут уменьшить риск расслаивания и разрыва аневризматических атеросклеротических поражений.

Решение второй задачи основывалось на изучении параметров артериального и венозного кровотока у пациентов с атеросклерозом сонных артерий до и после оперативного вмешательства, а также при проведении функциональных тестов. Всем пациентам этой группы в плановом порядке была проведена операция КЭЭ. На дооперационном этапе с помощью ультразвуковых методов диагностики исследовался кровоток в ОСА, ВСА, ПА, СМА, глазных и надблоковых артериях, а также во ВЯВ и позвоночных венах. Для оценки реактивности сосудов головного мозга дополнительно были проведены функциональные пробы: проба с задержкой дыхания, проба с форсированным дыханием, проба с сублингвальным приемом нитроглицерина, а также надблоковый тест. После операции реваскуляризации также была проведена оценка параметров кровотока в исследуемых сосудах. При сравнении показателей кровотока основной группы исследования (52 пациента) и группы контроля получены статистически значимые отличия скоростных показателей во ВСА, в других сосудах отличия оказались статистически незначимыми. При проведении функциональных тестов, направленных на активацию резервных возможностей сосудов головного мозга, были получены следующие результаты: при проведении пробы с задержкой дыхания происходило увеличение скоростных показателей СМА на контралатеральной стенозу стороне; при проведении пробы с форсированным дыханием – статистически значимое уменьшение скоростных показателей СМА на стороне стеноза, а также увеличение V_{ed} на контралатеральной стенозу стороне; при проведении пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина – статистически значимое снижение скоростных показателей в СМА; при проведении надблокового теста – статистически значимое снижение скоростных показателей в надблоковой артерии. Очевидным является перераспределение кровотока в сосудах головного мозга, включении механизмов ауторегуляции для поддержания мозгового кровотока, соответствующего нагрузкам. Для более детальной оценки реактивности был проведен расчет индексов реактивности СМА. При проведении пробы с

задержкой дыхания, значение ИР составило $0,98 \pm 0,20$ на стороне стеноза, что статистически значимо отличается от ИР контрольной группы ($1,28 \pm 0,13$). При проведении теста с форсированным дыханием (гипервентиляцией) и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина статистически значимых различий обнаружено не было. Следовательно, проба с гиперкапнией (задержкой дыхания) более показательна в данном случае по сравнению с гипероксическим тестом и пробой с сублингвальным приемом нитроглицерина. При исследовании венозного звена сосудов головного мозга после операции в покое статистически значимые отличия были выявлены только на контралатеральной стороне в сравнении с соответствующими параметрами до операции – увеличилась скорость, соответствующая пику S на 19 % и пику T на 33,2 % во ВЯВ на втором уровне. На других уровнях ВЯВ и в позвоночных венах статистически значимых изменений после операции выявлено не было. Увеличение скоростных показателей ВЯВ после операции на контралатеральной стороне свидетельствуют об адекватном распределении кровотока по магистральным сосудам головного мозга. Операция реваскуляризации способствовала увеличению артериального кровотока, соответственно произошло улучшение и венозного оттока. Изучение состояния цереброваскулярного резерва на дооперационном этапе дает возможность оценить риск возможных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Правильно спланированный объем операции, определение тактики дальнейшего лечения, позволит уменьшить количество осложнений во время и после КЭЭ.

Решение третьей задачи заключалось в выявлении взаимосвязи структуры атеросклеротической бляшки сонных артерий по данным бесконтрастной магнитно-резонансной томографии и реактивности сосудов головного мозга по данным ультразвуковых методик. Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная области каротидного бассейна с получением аксиальных срезов на T1- и T2-ВИ. МРТ томография проводилась без применения контрастных препаратов. Анализ T1- и T2-ВИ позволил разделить все АТБ сонных артерий на

четыре типа: смешанная бляшка с выраженным фиброзированием и липидным ядром, бляшка с преобладанием липидного компонента, бляшка с микрогеморрагиями и кальцинированная бляшка. При проведении ультразвукового исследования до и после дозированных гиперкапнических и гипероксических нагрузок, по направленности реакции мозгового кровотока при функциональном тестировании все пациенты были разделены на три группы: с положительной ($ИР = 1,1-1,4$), отрицательной ($ИР = 0,9-1,1$) и парадоксальной реакцией ($ИР < 0,9$) кровотока. Дополнительно рассчитывался ИР и на контралатеральной стенозу стороне, учитывая реакцию с обеих сторон, были выделены три группы: однонаправленная положительная (при положительной реакции в парных СМА); однонаправленная отрицательная (при двусторонних отрицательных либо парадоксальных реакциях или их сочетании в СМА); разнонаправленная реакция (при односторонней положительной реакции в сочетании с отрицательным либо парадоксальным ответом контралатерально). Сопоставив структуру атеросклеротической бляшки и реактивность СМА, было выявлено, что в условиях теста с задержкой дыхания у 56 % пациентов с МР-томографической картиной АТБ с преобладанием липидного компонента наблюдалась однонаправленная положительная реакция на функциональную нагрузку; однонаправленная отрицательная либо отрицательная реакция на стороне стеноза (разнонаправленная в целом) выявлялись у пациентов, имеющих АТБ с микрогеморрагиями в 44 % случаев. При проведении пробы с форсированным дыханием у пациентов с МР-томографической картиной бляшки с преобладанием липидного компонента, однонаправленная положительная реакция наблюдалась в 50 % случаев, однонаправленная отрицательная в – 17 %, разнонаправленная – в 33 %; АТБ с микрогеморрагиями во всех случаях соответствовала либо отрицательной, либо разнонаправленной реакции. При расчете статистических характеристик взаимосвязи МР-томографической структуры атеросклеротической бляшки и реактивности сосудов головного мозга получено, что при проведении функционального нагрузочного теста с задержкой

дыхания существует статистически значимая связь между определенной при МРТ структурой бляшки и направленностью реакции ($p < 0,05$), тогда как при проведении пробы с гипервентиляцией статистически значимых различий обнаружено не было. В клинической практике крайне важна своевременная диагностика не только факта наличия стенозирующего поражения, но и структуры АТБ. В данном фрагменте исследования показана взаимосвязь структуры АТБ и реактивности сосудов головного мозга, но, безусловно, эта задача требует дальнейшего изучения на основе больших по численности выборок обследованных.

Решение четвертой задачи основывалось на взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий и аорты по данным МРТ. При оценке взаимосвязи нарушений микрососудистой проницаемости атеросклеротической бляшки и показателей липидного спектра (ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ЛПНП/ЛПВП) при каротидном атеросклерозе рассчитывался ИУ Т1-ВИ. Значение ИУ во всех случаях в основной группе ($n=17$) исследования было больше 1,11 (среднее значение $1,23 \pm 0,14$), что статистически значимо больше показателя ИУ контрольной (в среднем $1,05 \pm 0,03$). У пациентов с атеросклерозом показатели липидного спектра имели тенденцию к повышению, но при этом только индекс ЛПНП/ЛПВП был статистически значимо выше нормы, ($3,59 \pm 1,46$), у контрольных лиц показатели липидного спектра не превышали нормальных значений. Было определено, что индекс усиления атеросклеротической бляшки при контрастировании и уровень общего холестерина положительно коррелируют между собой ($r = 0,584$; $p < 0,05$), и также существует положительная взаимосвязь средней силы между ИУ и уровнем триглицеридов ($r = 0,667$; $p < 0,05$). При оценке взаимосвязи ИУ Т1-ВИ сонных артерий ($1,24 \pm 0,17$) и аорты ($1,22 \pm 0,17$), была положительная линейная зависимость средней силы ($r = 0,672$, $p < 0,05$).

Таким образом, в рамках данного исследования по данным контрастированной магнитно-резонансной томографии на основе анализа Т1-ВИ

и расчета индекса усиления была описана возможность количественной оценки атеросклеротического поражения аорты. При соотнесении атеросклеротических изменений сонных артерий и аорты была получена положительная корреляция между индексами усиления T1-ВИ, что подтверждает системный аспект развития атеросклероза, и необходимость дообследования других сосудистых бассейнов, при наличии симптоматики или подтвержденного атеросклероза в определенной области. В то же время в данной работе подчеркнута необходимость оценки реактивности сосудов головного мозга у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами каротидного бассейна. Вместе с тем, показана взаимосвязь структуры атеросклеротического поражения по данным МРТ с реактивностью сосудов головного мозга по данным ультразвуковых методик.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика количественной характеристики атеросклеротических изменений аортальной стенки по данным контрастированной магнитно-резонансной томографии. При отсутствии атеросклеротического поражения ИУ составляет $1,01 \pm 0,06$; в зависимости от протяженности и циркулярности поражения при патологии выделены два типа накопления контраста-парамагнетика: локально-очаговый (ИУ T1 ВИ = $1,09 \pm 0,06$) и диффузно-распространенный (ИУ T1 ВИ = $1,26 \pm 0,13$) типы аккумуляции.
2. Отрицательная или парадоксальная реакция мозгового кровотока при проведении пробы с гиперкапнией свидетельствует об исчерпании функционального резерва в стеноз-зависимом бассейне и является дополнительным показанием к каротидной эндартерэктомии. После операции реваскуляризации на контралатеральной стенозу стороне происходит увеличение скоростных показателей во внутренней яремной вене, что свидетельствует об адекватном перераспределении кровотока.
3. Существует взаимосвязь структуры атеросклеротической бляшки внутренней сонной артерии по данным МРТ и цереброваскулярной реактивности головного мозга при УЗДГ. При этом гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки с микрогеморрагиями сопровождаются патологическими изменениями реактивности артерий головного мозга во всех случаях. При наличии бляшек с преобладанием липидного ядра патологические варианты реактивности кровотока средней мозговой артерии отмечаются реже в 44 % случаев.
4. Аккумуляция парамагнитных контрастных препаратов на T1-ВИ при проведении МРТ отмечается как в сонных артериях, так и в стенке аорты. При наличии патологической МР-картины в каротидном бассейне и значении ИУ T1-ВИ $> 1,11$ целесообразно одновременное обследование аорты и ее ветвей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении контрастированного магнитно-резонансного исследования сердца целесообразно обращать внимание на степень накопления контраста парамагнетика в стенке аорты и рассчитывать индекс усиления T1-ВИ, особенно у пациентов, входящих в группу риска по атеросклерозу. ИУ = $1,09 \pm 0,06$ соответствует локально-очаговому, ИУ = $1,26 \pm 0,13$ диффузно-распространенному типам аккумуляции контраста.
2. На дооперационном этапе у пациентов с каротидным атеросклерозом необходимо исследование цереброваскулярного резерва, что позволяет хирургам оценить возможные риски во время проведения операции реваскуляризации, ведение пациента в раннем послеоперационном периоде. Необходимо учитывать, что у пациентов с отрицательной либо парадоксальной реакцией кровотока увеличивается риск возможных осложнений во время проведения и в ранние сроки после КЭЭ. Оценка артериального звена кровотока на дооперационном этапе должна быть дополнена исследованием венозной системы.
3. Оценка структуры атеросклеротической бляшки сонных артерий по данным МРТ позволяет косвенно судить о состоянии цереброваскулярного резерва головного мозга. Бляшка с микрогеморрагиями соответствует истощенности цереброваскулярного резерва.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКШ – аортокоронарное шунтирование
АСБ – атеросклеротическая бляшка
ВСА – внутренняя сонная артерия
ВЯВ – внутренняя яремная вена
ГА – глазная артерия
ГМК – гладкомышечные клетки
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КИМ – комплекс интима-медиа
КТ – компьютерная томография
КЭЭ – каротидная эндартерэктомия
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НБЛ – надблоковая артерия
НМК – нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерий
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПА – позвоночная артерия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РФП – радиофармпрепарат
СМА – средняя мозговая артерия
ТБАС – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТГ – триглицериды
ТКД – транскраниальная доплерография
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС – холестерин

ЦВБ – цереброваскулярные болезни

ЦВР – цереброваскулярный резерв

ЦДС – цветное дуплексное сканирование

ЧСС – частота сердечных сокращений

BOLD – Blood oxygenation level-dependent

CAVATAS – Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study

EVA-3S – Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis

NASCET – the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

SAPPHIRE – Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

SPACE – Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Н. Н. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография в визуализации сосудистых структур / Н. Н. Абрамова Н. Н. // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1997. – № 2. – С. 50–54.
2. Аронов Д. М. Некоторые аспекты патогенеза Атеросклероза / Д. М Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №1. – С. 48–56.
3. Асланиди И. П. Современные возможности исследования мозгового кровообращения и уровня церебральной перфузии у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий / И. П. Асланиди, Л. И. Пышкина, Т. Н. Сергуладзе // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2012. – №4. – С. 32–37.
4. Бабенков Н. В. Нарушения венозного кровообращения головного мозга. Современные аспекты диагностики и лечения: дис. ... д-ра мед. наук:14.00.13. / Бабенков Николай Владиславович. – М., 2000. – 266 с.
5. Багишева Н. В. Возможности применения статинов при лечении и профилактике болезней, обусловленных атеросклерозом / Н. В. Багишева, И. А. Гришечкина // Омский научный вестник. – 2014. – Т. 128, № 1. – С. 47–50.
6. Бакшинский П. П. Механизмы интегральной регуляции глазного кровотока / П. П. Бакшинский // Глаукома. – 2007. – №1. – С. 47–59.
7. Белова Л. А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение / Л. А. Белова // Неврологический вестник. Журнал им. В. М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42, №2. – С. 62–67.
8. Бердичевский М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга / М. Я. Бердичевский. – М. : Медицина, 1989. – 224 с.
9. Бобрикова Е. Э. Контрастированная МР-томография атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий в оценке риска ишемических повреждений

- головного мозга / Е. Э. Бобрикова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 76–84
10. Бокерия Л. А. Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией. Головная боль, ишемия мозга, артериосклероз / Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, М. В. Шумилина. – М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. – 161 с.
 11. Бокерия Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М. : Изд-во. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2014. – 220 с.
 12. Бузиашвили Ю. И. Этиология и патогенез нарушений мозгового кровообращения / Ю. И. Бузиашвили, М. В. Шумилина // Бюл. НЦССХ им А. Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5, № 9. – С. 158–168.
 13. Буторакина Т. Л. Значение особенностей строения Виллизиева круга в сочетании с аномалией Киммерли в патогенезе ишемического нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте / Т. Л. Буторакина, В. А. Куташов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 11-7. – С. 65–68.
 14. Бычков А. А. Изучение смертности населения России / А. А. Бычков // Молодой ученый. – 2015. – №7. – С. 357–360.
 15. Вакатов Д. В. Состояние реактивности сосудов головного мозга в до- и послеоперационном периодах у больных пожилого и старческого возраста с опухолями головного мозга супратенториальной локализации / Д. В. Вакатов, А. В. Горожанин, О. Н. Древаль // Нейрохирургия. – 2006. – № 1. – С. 20–25.
 16. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий / Е.Э. Бобрикова, А. С. Максимова, П. И. Лукьяненко и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 96–101.

17. Ворожцова И. Н. Резервы кровообращения сердца и головного мозга у больных коронарным и каротидным атеросклерозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Ирина Николаевна Ворожцова. – Томск, 2000. – 60 с.
18. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред.: S. Mendis, P. Puska, B. Norrving – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 163 с.
19. Горбунова Е. В. Особенности церебральной гемодинамики у взрослых пациентов с вторичным дефектом межпредсердной перегородки: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Елена Викторовна Горбунова. – М., 2000. – 24 с.
20. Грацианов Д. А. Влияние тренировки к холестерину на развитие экспериментального атеросклероза / Д. А. Грацианов. – Томск: Изд-во ТГУ, 1982. – 97 с.
21. Джанаева Э. Ф. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза / Э. Ф. Джанаева, Г. Н. Шеметова, С. А. Ширшова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4-2. – С. 264–269
22. Диагностика поражений внутренних сонных артерий в целях хирургической профилактики ишемического инсульта / И. Ю. Насникова С. П. Морозов, В. И. Шмырев и др. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 23–30.
23. Диагностика церебральной венозной ишемии / С. Е. Семенов М. В. Шумилина, Е. А. Жучкова и др. // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – № 2. – С. 5–16.
24. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С. П. Власова М. Ю. Ильченко, Е. Б. Казакова и др.; под редакцией П. А. Лебедева. – Самара: ООО «Офорт», 2010. – 192 с
25. Дическул М. Л. Показатели кровотока в проксимальном и дистальном участках внутренней яремной вены в норме и при артериальной гипертензии

- / М. Л. Дическул, В. П. Куликов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4 (1). – С.34–36.
26. Долгих Г. Б. Венозные церебральные дистонии в структуре цереброваскулярной патологии у детей / Г. Б. Долгих // Неврологический вестник. – 2005. – Т. XXXVII, № 1-2. – С.54–59.
 27. Драпкина О. М. Роль современных антитромбоцитарных препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / О. М. Драпкина, А. В. Клименков, В. Т. Ивашкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 124–130.
 28. Дудко В. А. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга / В. А. Дудко, Р. С. Карпов. – Томск: STT, 2002. – 416 с.
 29. Дудко В. А. Моделированная гипоксия в терапевтической практике / В. А. Дудко, А. А. Соколов. – Томск: STT, 2000. – 352 с.
 30. Жучкова Е. А. Головная боль и ультразвуковой показатель артериовенозного соотношения – дополнительные значимые факторы диагностики инсульта / Е. А. Жучкова, С. Е. Семенов // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – № 2. – С. 30–35.
 31. Иртюга О. Б. Активность матриксных металлопротеиназ у больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии / О. Б. Иртюга, И. В. Воронкина, Л. В. Смагина // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 6. – С. 587–591.
 32. К вопросу о профилактике церебрального инсульта / С. В. Котов, Е. В. Исакова, В. В. Козьякин и др. // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 22. – С. 1582–1585.
 33. Карпов Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. – Томск: STT, 1998. – 672 с.
 34. Климов А. Н. К 100-летию создания холестериновой модели атеросклероза / А. Н. Климов, Н. С. Парфенова, Ю. П. Голиков // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 5–11.

35. Клинико-морфологическая характеристика атеросклероза сонных артерий / Г. Г. Фрейнд, М. А. Данилова, Т. В. Байдина // Проблемы экспертизы в медицине. – 2012. – Т. 12, № 3–4 (47–48). – С. 26–29.
36. Клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза сонных артерий / М. М. Танашян, О. В. Лагода, Т. С. Гулевская и др. // Журнал неврологии им. Б. М. Маньковського. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 38–42.
37. Комплексная нейрорадиологическая диагностика при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Ф. Р. Мамедов, Н. В. Арутюнов, Д. Ю. Усачев и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – №1. – С. 4–10.
38. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Е. Г. Рипп и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 31, № 1. – С. 12–17.
39. Корж А. Н. Атеротромбоз: современные патогенетические и терапевтические аспекты / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 46–50.
40. Критерии МР- и КТ-дифференциальной диагностики венозного и артериального инсульта / С. Е. Семенов, И. В. Молдавская, А. С. Семенов и др. // Медицинская визуализация. – 2010. – № 6. – С. 41–49.
41. Кузнецов А. Н. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза / А. Н. Кузнецов // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, №1. – С. 78–83.
42. Куликов В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В. П. Куликов. – М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2007. – 512 с.
43. Кучеренко С. С. Каротидная хирургия: взгляд невролога / С. С. Кучеренко // Клиническая больница. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 64–69.
44. Кучеренко С. С. Каротидная эндартерэктомия и каротидное стентирование: за и против / Кучеренко С. С // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 35, № 3. – С. 220–225.

45. Лазебник Л. Б. Атеросклероз – болезнь гепатоцита / Л. Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №11. – С. 3–8.
46. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови, методическое пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова и др. – М.: РУДН ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с.
47. Лелюк В. Г. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики. Выпуск 2 / В. Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – К.: Укрмед, 2001. – 180 с.
48. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 324 с.
49. Лишманов Ю. Б. Радионуклидная диагностика для практикующих врачей / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
50. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением как метод визуализации атеросклеротического поражения стенки аорты / А. С. Максимова, В. Е. Бабокин, И. Л. Буховец и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №3. – С. 103–107.
51. Метод оценки функционального резерва мозгового кровообращения в выборе тактики хирургического лечения больных с сочетанным поражением коронарного и каротидного бассейнов Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Кузнецов М.С. и др. / Патология кровообращения и кардиохирургия. – №1. – 2007. – С. 38–43.
52. Мкртчян В. Р. Атеросклероз: основные теории развития / В. Р. Мкртчян // Диабет. Образ жизни. – 2004. – № 6. – С. 3–4.
53. Моргунова И. Е. Социальная значимость атеросклероза и роль полиненасыщенных жирных кислот в его лечении / И. Е. Моргунова // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 20. – С. 1501–1504.

54. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
55. МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аортальной стенки при парамагнитном контрастировании / А. С. Максимова, В. Е. Бабокин, И. Л. Буховец и др. // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 13–19.
56. Мультифокальный атеросклероз: клиничко патогенетические синдромы / В. А. Корнева, Н. В. Долбикова, В. И. Мазуров и др. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, №4. – С. 45–53.
57. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете 2-го типа / Е. Л. Товажнянская О. И. Дубинская, И. О. Безуглая и др. // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 4(50). – С. 43–47.
58. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ / Л. А. Бокерия, А. В. Покровский, Г. Ю. Сокурено и др. М. – 2013. – 72 с.
59. Неоангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста PlGF – у больных ишемической болезнью сердца / А. О. Шевченко, О. В. Орлова, А. О. Шевченко и др. // Кардиология. – 2006. – № 11. С. 9–15.
60. О ключевых моментах ультразвуковой диагностики брахиоцефальной системы / М. В. Шумилина, Ю. И. Бузиашвили, Л. А. Бокерия и др. // Нейродиагностика и высокие медицинские технологии. – 2007. – № 3. – С. 8 – 17.
61. Однофотонная эмиссионная томография головного мозга с ^{99m}Tc -ГМПАО в сочетании с внутривенной пробой с аденозином при стенозе внутренней сонной артерии / В. Ю. Усов, И. Н. Ворожцова, Н. Г. Кривоногов и др. // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 1996. – Т. 44, № 4. – С. 51–54.

62. Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А. Н. Окороков. М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.
63. Особенности кальциноза коронарного и некоронарного сосудистого русла у больных мультифокальным атеросклерозом / А. Н. Коков, В. Л. Масенко, Е. Б. Малюта и др. // Радиология – практика. – 2013. – № 1. – С. 29–36.
64. Оценка влияния стенозов и окклюзий внутренней сонной Артерии на церебральную гемодинамику при помощи перфузионной рентгеновской компьютерной томографии / Т. А. Немировская, А. М. Немировский, В. И. Данилов и др. // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 360–363.
65. Оценка параметров артериального и венозного кровотока у больных со стенозом сонных артерий до и после хирургической коррекции / А. С. Максимова, И. Л. Буховец, М. П. Плотников и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 105–106.
66. Оценка реактивности кровотока головного мозга с помощью аденозиновой пробы у пациентов со стенозом сонных артерий по данным МРТ и эмиссионной томографии с ^{99m}Tc -ГМПАО / В. Ю. Усов, В. Е. Сеницын, В. Обрадович и др. / Вестник рентгенологии и радиологии. – №6. – 2000. – С. 4–9.
67. Оценка состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий средствами высокоразрешающей контрастированной МРТ: взаимосвязь с ишемическим повреждением головного мозга / Е. Э. Бобрикова, Н. В. Щербань, В. Б. Ханеев, и др. // Мед. визуализация. – 2013. – № 1. – С. 26–31.
68. Оценка толщины комплекса интима-медиа при сердечно-сосудистых заболеваниях / Г. И. Сторожаков, Ю. Б. Червякова, Г. С. Верещагина и др. // Лечебное дело. – 2005. – №1. С. 46–49.

69. Оценка цереброваскулярной реактивности и функционального резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных гипертонической болезнью / Л. Е. Кривенко, Е. А. Кузьменко, Т. Г. Вуд и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 9–13
70. Очерки ангионеврологии. Глава 7. Патология магистральных артерий головы: клинические, ультразвуковые и морфологические аспекты / Д. Н. Джибладзе, Д. Ю. Бархатов, О. В. Лагода и др.; под ред. З. А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – 368 с.
71. Первые результаты исследования «Прогноз ИБС» / Е. А. Гофман, С. Ю. Марцевич, А. Д. Деев и др. // Клиницист. – 2012. – № 1. – С. 56–62.
72. Поспелова М. Л. Сравнительное изучение мозговой гемодинамики методами транскраниальной доплерографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и радионуклидной ангиографии у пациентов с разной степенью стеноза артерий головы и шеи // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – С. 28.
73. Применение магнитно-резонансной томографии в определении стабильности атеросклеротической бляшки / Е. Ю. Страздень, М. А. Шария, Э. М. Тарарак и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 57–62.
74. ПЭТ в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных / В. Б. Сергиенко, Е. В. Панчовская, В. А. Манукова и др. // Терапевтический архив. – 2010. – №4. – С. 45–51.
75. Рагино Ю. И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений / Ю. И. Рагино // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 61–64.
76. Семенов С. Е. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии / С. Е. Семенов, В. Г. Абалмасов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 10. – С. 44–50.

77. Семенов С. Е. Изучение особенностей церебрального венозного кровообращения в норме и при экстравазальной компрессии брахиоцефальных вен с применением магнитно-резонансной венографии и ультразвукового сканирования / С. Е. Семенов, В. Г. Абалмасов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1999. – № 5. С. 13–17.
78. Семенов С. Е. Магнитно-резонансная венография в диагностике компрессионных поражений брахиоцефальных вен: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Семенов Станислав Евгеньевич. – Томск, 1999. – 26 с.
79. Семенов С. Е. Неинвазивная лучевая диагностика обструктивных нарушений церебрального венозного кровообращения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Семенов Станислав Евгеньевич. – Томск, 2003. – 248 с.
80. Сергуладзе Т. Н. Лучевые и радионуклидные методы в комплексной диагностике ишемии головного мозга при хирургическом лечении стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Тинатин Нодариевна Сергуладзе. – Обнинск, 2013. – 230 с.
81. Современные возможности использования МР-перфузии при оценке церебрального кровотока / Демин Д. С., Василькив Л. М., Тулупов А. А. // Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13, №4. – С. 47–56.
82. Соотношения картины магнитно-резонансной томографии каротидной атеросклеротической бляшки и цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий / А. С. Максимова, Е. Э. Бобрикова, М. П. Плотников и др. // Атеросклероз. – 2015. – № 3. – С. 35–41.
83. Страздень Е. Ю. Магнитно-резонансная томография сонных артерий в оценке структуры каротидных атеросклеротических бляшек / Е. Ю. Страздень, М. А. Шария // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 4. – С. 52–57.

84. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий / А. С. Максимова, Е. Э. Бобрикова, И. Л. Буховец и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 38–43.
85. Стулин И. Д. Особенности изучения венозной церебральной циркуляции в норме и патологии / И. Д. Стулин // Материалы шестого международного симпозиума «Современные минимально-инвазивные технологии». – 2001. – С. 78–80.
86. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С. А. Бойцов, В. В. Кухарчук, Ю. А. Карпов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 82–86.
87. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: пидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
88. Сулова Е. Ю. Новый подход диагностики, профилактики атеросклероза и его осложнений / Е. Ю. Сулова, Л. В. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2 – С. 269–271.
89. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата (обзор литературы и первый опыт применения) / И. Е. Тимина, Д. В. Калинин, О. А. Чехоева и др. // Медицинская визуализация. – 2015. – №1. – С. 126–132.
90. Ультразвуковые критерии гемодинамической значимости обструкции брахиоцефальных вен / С. Е. Семенов, С. Н. Бурдин, В. И. Бухтоярова и др. // .Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – № 3. – С. 42–50.
91. Халатов С.С. Учение о диатезе и местных отложениях продуктов обмена / С. С. Халатов. – М-Л.: Госиздат, 1930. – 456 с.
92. Халатов С.С. Холестериновая болезнь в ее патофизиологическом и клиническом значении / С. С. Халатов. – М.: Медгиз, 1946. – 126 с.

93. Хирургическое лечение больных с окклюзирующими поражениями сонных артерий / Ю. Л. Шевченко, В. А. Батрашов, О. Г. Сергеев и др. // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 24–32.
94. Черток В. М. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов / В. М. Черток, А. Е. Коцюба // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 17–26.
95. Чуканова Е. И. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Н. Д. Даниялова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014, – №1. – С. 89–94.
96. Шахнович В. А. Нарушения венозного кровообращения головного мозга при внутричерепной гипертензии / В. А. Шахнович, Т. Л. Бехтерева, Н. К. Серова // Нейрохирургия. – 1999. – № 3. – С. 34–37.
97. Шемагонов А. В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции / А. В. Шемагонов // Украинский Медицинский Журнал. – 2007. – № 5(61). – С. 33–37.
98. Шумилина М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика нарушений венозного оттока / М. В. Шумилина, Е. В. Горбунова // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – № 3. – С. 21–29.
99. Шумилина М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов / М. В. Шумилина. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 309 с.
100. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз / Ю. П. Никитин, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино и др. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. – 129 с.
101. 18F-4V for PER-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis / M. Nahrendorf, E. Keliher, P. Panizzi et al. // JACC Cardiovascular Imaging. – 2009. – Vol. 2. – P. 1213–1222.
102. 30 day results from the space trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial /

- P. A. Ringleb, J. Allenberg, H. Brückmann et al. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368, № 7. – P. 1239–1247.
103. 3D models of blood flow in the cerebral vasculature / S. Moore, T. David, J. G. Chase et al. // *Journal of Biomechanics*. – 2006. – Vol. 39, № 8. – P. 1454–63.
 104. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / R. R. Huxley F. L. Lopez, A. R. Folsom et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol.123. – P. 1501–1508
 105. Absolute quantification of cerebral blood flow with magnetic resonance, reproducibility of the method, and comparison with H₂¹⁵O positron emission tomography / T. J. Carroll, V. Teneggi, M. Jobin et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2002. – Vol. 22, № 9. – P. 1149–1156.
 106. Angiographic correlation and synergistic effect of coronary artery stenosis and cerebral artery stenosis: a retrospective study / Hua Tao, Yan Wang, Xu Zhou et al. // *Med. Sci. Monit*. – 2014. – Vol. 20. – P. 1902–1907.
 107. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease / Th. G. Brott, J. L. Halperin, S. Abbara et al.// *JACC*. – 2011. – Vol. 57, № 8. – P. 1002–44.
 108. Assessing Cerebrovascular Reactivity in Carotid Steno-Occlusive Disease Using MRI BOLD and ASL Techniques / R. F. Leoni, K. C. Mazzetto-Betti, A C. Silva et al. // *Radiology Research and Practice*. – 2012. – Vol. 2012. – ID 268483.
 109. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding: a comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus / M. Müller, M. Voges, U. Piepgras et al. // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 96–100.
 110. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding / A. Kastrup, G. Krügera, T.

- Neumann-Haefelin et al. // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2001. – Vol. 19. – P. 13–20.
111. Brown M.M. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (Cavatas): a randomised trial / M. M. Brown, J. Rogers, J. M. Bland // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, № 2. – P. 1729–1737.
 112. Cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study / L. A. Cupples, D. R. Gagnon, N. D. Wong et al. // *American Heart Journal*. – 1993. – Vol. 125, № 3. – P. 863–72.
 113. Carotid intraplaque hemorrhage detected by magnetic resonance imaging predicts embolization during carotid endarterectomy / N. Altaf, A. Beech, S.D. Goode et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 46. – P. 31–36.
 114. Carotid intraplaque hemorrhage imaging at 3.0-T MR imaging: Comparison of the diagnostic performance of three T1-weighted sequences / H. Ota, V.L. Yarnykh, M. S. Ferguson et al. // *Radiology*. – 2010. – Vol. 254. – P. 551–63.
 115. Cerebral blood flow response to functional activation / O. B. Paulson, S. G. Hasselbalch, E. Rostrup et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2010. – Vol. 30. – P. 2–14.
 116. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy / L. Soinne, J. Helenius, T. Tatlisumak et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 7. – P. 1655–1661.
 117. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications / M. Wintermark, R. Sincic, D. Sridhar et al. // *Journal of Neuroradiology*. – 2008. – Vol. 35. – P. 253–260.
 118. Cerebral vascular response to hypercapnia: determination with perfusion MRI at 1.5 and 3.0 Tesla using a pulsed arterial spin labeling technique / U. Nöth, E. Guy, F. Kotajima et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2006. – Vol. 24, № 6, – P. 1229–1235.

119. Cerebrovascular reactivity over time course in healthy subjects / N. Schwertfeger, P. Neu, P. Schlattmann et al. // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2006. – Vol. 249, № 2, – P. 135–139.
120. Cerebrovascular reactivity within perfusion territories in patients with an internal carotid artery occlusion / R. P. Bokkers, M.J. van Osch, C.J. Klijn et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82, № 9. – P. 1011–1016.
121. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion a systematic review and meta-analysis / A. Gupta, J. L. Chazen, M. Hartman et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 11. – P 2884–2891.
122. Classification of Human Carotid Atherosclerotic Lesions With In Vivo Multicontrast Magnetic Resonance Imaging / J. M. Cai, T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 11. – P. 1368–1373.
123. Clinical significance of cerebrovascular reserve in acetazolamide challenge – Comparison with acetazolamide challenge H₂O-PET and Gas-PET / M. Imaizumi, K. Kitagawa, N. Oku et al. // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2004. – Vol. 18, № 5. – P. 369–374.
124. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries / S. Glagov, E. Weisenberg, C. K. Zarins et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 316. – P. 1371–1375.
125. Contrast-enhanced MR imaging of atherosclerosis using citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: calcifying microvesicles as imaging target for plaque characterization / S. Wagner, J. Schnorr, A. Ludwig et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 8. – P. 767–779.
126. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis: syndrome types and prediction of dissection / A. S. Maximova, V. E. Babokin, I. L. Bukhovets et al. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2015. – Vol. 17, №1. – P. 256–257.

127. Correlates of carotid plaque presence and composition as measured by MRI the atherosclerosis risk in communities study / L. Wagenknecht, B. Wasserman, L. Chambless et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 4, – P. 314–322.
128. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality / G. A. Roth, M. H. Forouzanfar, A. E. Moran et al // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 14. – P.1333–41.
129. Detection of injury-induced vascular remodeling by targeting activated α v β 3 integrin in vivo / M. M. Sadeghi, S. Krassilnikova, J. Zhang et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 84–90.
130. Differentiation of intraplaque versus juxtaluminal hemorrhage/thrombus in advanced human carotid atherosclerotic lesions by in vivo magnetic resonance imaging / A. Kampschulte, M.S. Ferguson, W.S. Kerwin et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3239–44.
131. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion / F. Vernieri, P. Pasqualetti, M. Matteis et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 7. – P. 1552–1558.
132. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study / X. Q. Zhao, C. Yuan, T. S. Hatsukami et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2001. – Vol. 21, № 10. – P. 1623–9.
133. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis / J. L. Mas, G. Chatellier, B. Beyssen et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, № 16. – P. 1660–1671
134. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases / M. Tendera, V. Aboyans, M. L. Bartelink et al. // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, № 22. – P. 2851–2906.
135. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion / J. M. Gibbs, R. J. Wise, K. L. Leenders et al. // *The Lancet*. – 1984. – Vol. 1, № 8372. – P. 310–314.

136. Evaluation of the early enhancement of coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced MR angiography / T. Li, X. Zhao, X. Liu et al. // *European Journal of Radiology*. – 2011. – Vol. 80, No. 1. – P. 136–142.
137. Finn A. V. Coronary Plaque Neovascularization and Hemorrhage / A. V. Finn, R. K. Jain // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol 3. – P. 41–44.
138. Flow redistribution in the major cerebral arteries after carotid endarterectomy: a study with transcranial Doppler scan / E. M. Vriens, G. H. Wienenke, B. Hillen et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2001. – Vol. 33. – № 1. – P. 139–147.
139. Garg S. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Arteries: A Clinical and Radiological Correlation / S. Garg, S. V. Kashikar, S. Phatak // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10, №1. – P. 6–10.
140. Glial and neuronal control of brain blood flow / D. Attwell, A. M. Buchan, S. Charpak et al. // *Nature*. – 2010. – Vol. 468. – P. 232–243.
141. Hemodynamics in the Circle of Willis with internal carotid artery stenosis under cervical rotatory manipulation: a finite element analysis / W. Lin, X. Ma, D. Deng et al. // *Medical Science Monitor*. – 2015. – Vol. 21. – P. 1820–1826.
142. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: A high-resolution MRI study / B. Chu, A. Kampschulte, M.S. Ferguson et al. // *Stroke*. – 2004. Vol. 35. – P. 1079–84.
143. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis / A. C. Barger, R. Beeuwkes 3rd, L. L. Lainey et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 1984. – Vol. 310. – P. 175–177.
144. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology / J. Cai, T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3437–44.

145. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study / D. Kleindorfer, P. Panagos, A. Pancioli et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 720–723.
146. Increased incidence of internal elastic lamina rupture and intimal changes in complex atherosclerotic lesions: understanding the remodeling paradox and plaque disruption / P. R. Moreno, K.-R. Purushothaman, V. Fuster et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – P. 249–251.
147. Increased neovascularization in advanced lipid-rich atherosclerotic lesions detected by gadofluorine-m-enhanced MRI: implications for plaque vulnerability / M. Sirol, P. R. Moreno, K.-R. Purushothaman et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 5. – P. 391–396.
148. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA / T. F. Floyd, J. M. Clark, R. Gelfand et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 2003, Vol. 95. – P. 2453–2461.
149. Influence of carotid artery stenting on cognition of elderly patients with severe stenosis of the internal carotid artery / Y. Yan, Y. Yuan, L. Liang et al. // *Medical Science Monitor*. – 2014. – Vol. 20. – P. 1461–68.
150. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation / S. J. Lucas, Y. C. Tzeng, S. D. Galvin et al. // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 698–705.
151. Internal carotid artery stenosis presenting as ipsilateral posterior cerebral artery ischaemic stroke: a lesson to be learnt / J. M. Hunter, S. K. Tehrani, T. Wood et al. // *BMJ Case Reports*. – 2013. – Vol. 2013. – bcr2013008848.
152. Intraplaque neovascularization as a novel therapeutic target in advanced atherosclerosis / B. Van der Veken, G. R. De Meyer, W. Martinet // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2016. – Vol. 20(10). – P. 1247–57.
153. Ito H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies / H. Ito, I. Kanno, H. Fukuda // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2005. – Vol. 19, № 2, – P. 65–74.

154. Jackson C. L. The fat-fed apolipoprotein e knockout mouse brachiocephalic artery in the study of atherosclerotic plaque rupture / C. L. Jackson, A. R. Bond // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 379069.
155. Jensen D. Variability of the ventilatory response to Duffin's modified hyperoxic and hypoxic rebreathing procedure in healthy awake humans / D. Jensen, G. Mask, M. E. Tschakovsky // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2010. – Vol. 170. – P. 185–197.
156. Kaartinen M. Mast cells accompany microvessels in human coronary atheromas: implications for intimal neovascularization and hemorrhage / M. Kaartinen, A. Penttilä, P. T. Kovanen // *Atherosclerosis*. – 1996. – Vol. 123(1-2). – P. 123–131.
157. Koester W. Endarteritis and arteritis / W. Koester // *Berl Klin Wochenschr* –1876. – Vol. 13. – P. 454–455.
158. Lahoza C. Atherosclerosis as a systemic disease / C. Lahoza, J. M. Mostaza // *Revista Española de Cardiología*. – 2007. – Vol. 60, № 2. – P. 184–95.
159. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets / P. Libby, M. DiCarli, R. Weissleder // *The journal of nuclear medicine*. – 2010. – Vol. 51. – P. 33–37.
160. Libby P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Nature*. – 2011. – Vol. 473. – P. 317–325.
161. Localization of atherosclerotic lesions / Ch. K. Zarins, Ch. Xu, Ch. A. Taylor et al. // *Vascular Surgery: Basic Science and Clinical Correlations, Second Edition* / Edited by R. A. White, L. H. Hollier. – Hoboken.: Wiley, 2007. – Ch. 5. – P. 55–65.
162. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? / S. Kuroda, K. Houkin, H. Kamiyama et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 9. – P. 2110–2116.

163. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque in clinically suspected acute transient ischemic attack and acute ischemic stroke / J. P. Parmar, W. J. Rogers, J. P. Mugler 3rd et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 20. – P. 2031–2038.
164. Magnetic resonance imaging quantification of regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in normotensive and hypertensive rats / R. F. Leoni, F. F. Paiva, E. C. Henning et al. // *NeuroImage*. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 75–81.
165. Management Strategies for Asymptomatic Carotid Stenosis. A Systematic Review and Meta-analysis / G. Raman, D. Moorthy, N. Hadar et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 158, № 9. – P. 676–685.
166. Marin-Garcia Jose Post-Genomic Cardiology, second edition / Jose Marin-Garcia. – NY. : Academic Press, 2014. – 944 p.
167. Markus H. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion / H. Markus, M. Cullinane // *Brain*. – 2001. – Vol. 124, № 3. – P. 457–467.
168. Matrix metalloproteinase-9 expression in carotid atherosclerotic plaque and contrast-enhanced MRI in a swine model / X. B. Jiang, W. S. Yuan, J. S. Wang et al. // *Journal of Neurointerventional Surgery*. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 24–28.
169. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? / J. Fierstra, O. Sobczyk, A. Battisti-Charbonney et al. // *The Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 591, № 23. – P. 5809–5821.
170. Modeling the circle of Willis to assess the effect of anatomical variations on the development of unilateral internal carotid artery stenosis / C. Zhang, L. Wang, X. Li et al. // *Bio-Medical Materials and Engineering*. – 2014. – Vol 24, № 1. – P. 491–99
171. Molecular imaging of activated matrix metalloproteinases in vascular remodeling / J. Zhang, L. Nie, M. Razavian et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1953–1960.

172. Molecular Imaging of Angiogenesis in Early-Stage Atherosclerosis With $\alpha_v\beta_3$ – Integrin–Targeted Nanoparticles / P. M. Winter, A. M. Morawski, Sh. D. Caruthers et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol 108. – P. 2270–2274.
173. Moretti J. L. Cerebral perfusion imaging tracers for SPECT: which one to choose? / J. L. Moretti, M. Caglar, P. Weinmann // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1995. – Vol. 36, № 3, – P. 359–363.
174. MR molecular imaging of aortic angiogenesis / K. Cai, S. D. Caruthers, W. Huang et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol 2, № 8. – P. 824–832.
175. MRI and characterization of atherosclerotic plaque: emerging applications and molecular imaging / R. P. Choudhury, V. Fuster, J. J. Badimon et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, № 7. – P. 1065–1074.
176. Multimodality imaging of carotid atherosclerotic plaque: going beyond stenosis / D. Hingwala, Ch. Kesavadas, P. N. Sylaja et al. // *Indian Journal of Radiology and Imaging*. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 26–34.
177. Murphy K. Robustly measuring vascular reactivity differences with breath-hold: normalizing stimulus-evoked and resting state BOLD fMRI data / K. Murphy, A. D. Harris, R. G. Wise // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 54. – P. 369–379.
178. Nanomedicine-based strategies for treatment of atherosclerosis / M. Schiener, M. Hossann, J. R. Viola et al. // *Trends in Molecular Medicine*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 271–281.
179. Nanoparticle PET–CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis / M. Nahrendorf, H. Zhang, S. Hembrador et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. P. 379–387.
180. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content / K. D. O'Brien, T. O. McDonald, A. Chait et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93(4). – P. 672–682.

181. Neovascularization in human atherosclerosis / P. R. Moreno, K. R. Purushothaman, E. Zias et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 18. – P. 2245–2252.
182. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment / J.-Ch. Fruchart, M. C. Nierman, E. S.G. Stroes et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 23 (1). – P. III-15-III-19.
183. Non-coronary atherosclerosis / A. Gallino, V. Aboyans, C. Diehm et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1112–1119.
184. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis / B. L. Kietselaer, C. P. Reutelingsperger, G. A. Heidendal et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 14. – P. 1472–1473.
185. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis / Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 325. – P. 445–453.
186. Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver / P. Novak // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 23. – P. 2010–2016.
187. Ogasawara K. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study / K. Ogasawara, A. Ogawa, T. Yoshimoto // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, № 7. – P. 1857–1862.
188. Plaque hemorrhage is a marker of thromboembolic activity in patients with symptomatic carotid disease / N. Altaf, D. G. Stephen, A. Beech et al. // *Radiology*. – 2011, – Vol. 258, № 2. – P. 538–45.
189. Poledne R. Handbook of Lipids in Human Function. Chapter 8. Inflammation and Atherogenic Effects Due to Saturated Fatty Acids / R. Poledne; Editors R. R. Watson, F. D. Meester. – London: AOCS, 2015. – 842 p.

190. Postural dependency of the cerebral venous outflow / J. M. Valdueza, T. von Münster, O. Hoffman et al. // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 200–201.
191. Preoperative cerebrovascular reactivity to acetazolamide measured by brain perfusion SPECT predicts development of cerebral ischemic lesions caused by microemboli during carotid endarterectomy / K. Aso, K. Ogasawara, M. Sasaki et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2009. – Vol. 36, № 2. – P. 294–301.
192. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: 15O-labeled gas and H₂O positron emission tomography studies / T. Nezu, Ch. Yokota, T. Uehara et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – Vol. 32. – P. 844–850.
193. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial / A. Halliday, A. Mansfield, J. Marro et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1491–1502.
194. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients / J. S. Yadav, M. H. Wholey, R. E. Kuntz et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, № 15. – P. 1493–1501.
195. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI / T. Saam, M. S. Ferguson, V. L. Yarnykh et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 234–9.
196. Raffetto J. D. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease / J. D. Raffetto, R. A. Khalil // *Biochem. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 75, № 2. – P. 346–359.
197. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography / H. Ito, I. Yokoyama, H. Iida et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1264–1270.

198. Regional dynamic signal changes during controlled hyperventilation assessed with blood oxygen level-dependent functional MR imaging / S. Posse, U. Olthoff, M. Weckesser et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 1997. – Vol. 18, № 9. – P. 1763–1770.
199. Reproducibility of quantitative CT brain perfusion measurements in patients with symptomatic unilateral carotid artery stenosis / A. Waaijers, I. C. van der Schaaf, B. K. Velthuis et al. // *AJNR*. – 2007. – Vol. 28. – P. 927–932.
200. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA) / B. A. Wasserman, A. R. Sharrett, S. Lai et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 2. – P. 329–335.
201. Role of Angiogenesis in Cardiovascular Disease / R. Khurana, M. Simons, J. F. Martin et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol 112. – P. 1813–1824.
202. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) / R. Ross, J. A. Glomset // *The New England Journal of Medicine*. – 1976. – № 295. – P. 369–377.
203. Scouten A. Paced respiration with end-expiration technique offers superior BOLD signal repeatability for breath-hold studies / A. Scouten, C. Schwarzbauer // *Neuroimage*. – 2008. – Vol. 43. P. 250–257.
204. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 1–26.
205. Song Z.-Z. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum of carotid artery plaque / Z.-Z. Song, Y.-M. Zhang // *World Journal of Radiology*. – 2015 – Vol. 7, № 6. – P. 131–133.
206. Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans / E. A. Dawson, N. H. Secher, M. K. Dalsgaard et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2004. – Vol. 287: – P. R911–4.
207. Stoll M. Cerebrovascular reserve capacity / M. Stoll, G. F. Hamann // *Nervenarzt*. – 2002. – Vol. 73, № 8. – P. 711–8.

208. Tabas I. Macrophage apoptosis in atherosclerosis: consequences on plaque progression and the role of endoplasmic reticulum stress / Tabas I. // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2009. – Vol. 11. – P. 2333–2339.
209. Temporal Trends in the Population Attributable Risk for Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / S. Cheng, B. Claggett, A. W. Correia et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 820–828.
210. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function / Z. Ghogawala, S. Amin-Hanjani, J. Curran et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – № 7. – P. 1029–1037.
211. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation / A. F. van Raamt, W. P. Mali, P. J. van Laar et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 217–24.
212. The role of tobacco cessation, anti-platelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease / A. T. Hirsch, D. Treat-Jacobson, H. A. Lando, // *Vascular Medicine*. – 1997. – Vol. 2. – P. 243–251.
213. Thompson J. E. Carotid endarterectomy / J. E. Thompson, C. M. Talkington // *Annals of Surgery* – 1976. – Vol. 184, № 1, P. 1–15.
214. Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing / J. A. Claassen, R. Zhang, Q. Fu et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 102, № 3. – P. 870–877.
215. Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care / J. Naqvi, K. H. Yap, G. Ahmad et al. // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2013. – Vol. 2013. – ID 629378.
216. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function / C. K. Willie, F. L. Colino, D. M. Bailey et al. // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2011. – Vol. 196, № 2. – P. 221–237.
217. Variability of clinical CT perfusion measurements in patients with carotid stenosis / A. S. Turk, A. Grayev, H. A. Rowley et al. // *Neuroradiology*. – 2007. – Vol. 49. – P. 955–961.

218. Vasa vasorum imaging: A new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques / S. Carlier, I. A. Kakadiaris, N. Dib et al. // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. Vol. 7, № 2. – P. 164–169.
219. Wildgruber M. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis / M. Wildgruber, F. K. Swirski, A. Zerneck // *Theranostics*. – 2013. – Vol.3. – P. 865–884.
220. Yeo L. L. Role of transcranial Doppler ultrasonography in cerebrovascular disease / L. L. Yeo, V. K. Sharma // *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 1–13.