

Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе

П.Л. Ануфриев, М.М. Танащян, Т.С. Гулевская, А.Н. Евдокименко

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Патоморфологические исследования позволяют верифицировать клинические данные, касающиеся диагностических признаков и предикторов ишемических инсультов. Немногочисленность таких исследований и противоречивость представленных в них результатов определили цель настоящего исследования – уточнение морфологических маркеров основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе.

Материалы и методы. Проведено патологоанатомическое исследование 114 случаев ишемического инсульта, а также гистологическое, электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследования 20 атеросклеротических бляшек (АСБ) синуса внутренней сонной артерии, удаленных при каротидной эндартерэктомии.

Результаты. Установлено, что в большинстве случаев морфологическими маркерами инсультов при церебральном атеросклерозе являются определенная степень изолированного ($\geq 70\%$) или тандемного ($\geq 50\%$) атеростеноза, а также один или несколько малых или средних инфарктов в областях смежного кровоснабжения или глубоких участках полушария мозга, мозжечка и ствола. При обтурирующем атеротромбозе и артерио-артериальной эмболии 98% инсультов характеризовались развитием большого или среднего корково-подкоркового инфаркта в определенном сосудистом бассейне наряду с наличием на стороне ишемического очага атеротромботической окклюзии или осложненной АСБ в сочетании с эмболической окклюзией дистально расположенного сосуда. Установлены высокая частота АСБ с нестабильной структурой, осложнившихся тромбозом, и сочетание 50% крупных инфарктов небольшой давности, обусловленных тромбозом, с «немых» малыми организованными очагами ишемии в том же артериальном бассейне в результате стеноза. Выявлена прямая зависимость между выраженностью экспрессии фактора фон Виллебранда и морфологическими признаками активного течения каротидного атеросклероза ($p < 0,017$), тогда как степень экспрессии других эндотелиальных веществ не коррелировала со структурными изменениями в АСБ.

Заключение. Показаны возможность дифференциальной диагностики различных патогенетических вариантов инсультов, связанных с атеросклеротическим сужением и осложненным поражением мозговых артерий, а также роль «немых» инфарктов, нестабильных АСБ и эндотелиального фактора фон Виллебранда как предикторов осложнений церебрального атеросклероза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, церебральный атеросклероз, патоморфологическое исследование.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: anufriev@neurology.ru. Ануфриев П.Л.

Для цитирования: Ануфриев П.Л., Танащян М.М., Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 16–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.2

Morphological markers of basic pathogenic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis

Pavel L. Anufriev, Marine M. Tanashyan, Tatyana S. Gulevskaia, Anna N. Evdokimenko

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Pathomorphological studies allow verifying clinical data concerning diagnostic features and predictors of ischemic strokes. Small number and inconsistency of such works have determined the objective of this study: to refine morphological markers of basic pathogenic of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis.

Materials and methods. We conducted pathomorphological study of 114 cases of ischemic stroke, as well as histological, ultrastructural and immunohistochemical examinations of 20 carotid atherosclerotic plaques (ASB) removed in carotid endarterectomy.

Results. In most cases, morphological markers of strokes in cerebral atherosclerosis were particular degrees of isolated ($\geq 70\%$) or tandem ($\geq 50\%$) atherostenosis, as well as one or more small or medium-size infarctions in the areas of adjacent blood supply or deep regions of the brain hemispheres, cerebellum and brainstem. In occlusive atherothrombosis and arterio-arterial embolism, 98% of strokes were characterized by the development of large or medium cortical-subcortical infarction in certain vascular regions, and the presence of atherothrombotic occlusion or complicated ASB in combination with distal embolic occlusion on the

side of an ischemic lesion. High frequency of the occurrence of ASB with unstable structure complicated by thrombosis, and combination of every second major recent infarction caused by thrombosis with silent small organized ischemic foci in the same blood pool as a result of stenosis were established. Significant direct relationship was found between expression of von Willebrand factor and morphological signs of carotid atherosclerosis activity ($p < 0.017$), whereas the degree of expression of other endothelial substances did not correlate with structural changes in ASB.

Conclusions. We showed potentiality for differential diagnosis of various pathogenic variants of strokes associated with atherosclerotic narrowing and complicated pathology of cerebral arteries, as well as the role of silent infarctions, unstable ASB and von Willebrand endothelial factor as predictors of cerebral atherosclerosis complications.

Keywords: ischemic stroke, cerebral infarction, cerebral atherosclerosis, pathomorphological examination.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. E-mail: anufriev@neurology.ru. Pavel L. Anufriev.

For citation: Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Guleskaya T.S., Evdokimeno A.N. [Morphological markers of basic pathogenic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 16–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.2

Введение

Неуклонное расширение знаний о патогенезе нарушений мозгового кровообращения наряду с совершенствованием методов их диагностики диктует важность периодического пересмотра этиопатогенетической классификации ишемического инсульта, необходимой для его целенаправленного лечения и адекватной вторичной профилактики. Так, за 25 лет с момента появления наиболее популярной классификации TOAST создано уже несколько ее модификаций [1–6]. В них особое внимание уделяется инсультам, связанным с такими распространенными причинами, как атеростеноз, обтурирующий атеротромбоз и артерио-артериальная эмболия, которые в оригинальной версии TOAST объединены в один подтип – «атеросклероз крупной артерии», или атеротромботический подтип [7]. Авторы модификаций TOAST подвергают сомнению некоторые ранее установленные критерии дифференциальной диагностики атеротромботического подтипа и вводят новые ангио- и нейровизуализационные признаки, на основании которых предлагается выделять в рамках отмеченного подтипа группы инсультов с разными механизмами развития или вычлнять из него ту или иную группу в самостоятельный подтип.

В последние годы ведется активный поиск биохимических маркеров повышенного риска развития инсультов атеротромботического подтипа, имеющих значение как для их адекватной первичной профилактики, так и для дифференциальной диагностики. Особое внимание уделяется признакам эндотелиальной дисфункции, которая признается одним из ключевых звеньев не только в патогенезе церебрального атеросклероза, но и в развитии его осложнений. Дисфункция эндотелия характеризуется его структурной перестройкой с изменением фенотипа на протромбогенный и прокоагулянтный, что проявляется дисбалансом в крови соответствующих веществ, синтезируемых эндотелиоцитами [8, 9].

В связи с вышеизложенным весьма актуальными являются патоморфологические исследования, позволяющие верифицировать клинические данные о диагностических признаках и предикторах инсультов атеротромботического подтипа. Немногочисленность таких исследований и противоречивость представленных в них результатов определили цель настоящего исследования – уточнение морфологических маркеров основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе.

Материалы и методы

Проведено патологоанатомическое исследование 114 случаев ишемических инсультов, возникших при церебральном атеросклерозе. Непосредственными причинами смерти больных явились отек мозга при крупных инфарктах, сердечная недостаточность, связанная с ишемической болезнью сердца или тромбоэмболией легочных артерий, в редких случаях – почечная, дыхательная или полиорганная недостаточность, возникшая вследствие инфекционных заболеваний почек, легких, печени. В каждом случае определяли локализацию, величину и степень организации выявленных инфарктов мозга – как клинически значимых, так и бессимптомных («немых»). Для дифференцировки этих инфарктов учитывали результаты топической неврологической диагностики и нейровизуализации (КТ, МРТ).

При посмертном установлении причины инфарктов исключали кардиогенную церебральную эмболию, оценивали локализацию атеросклеротических бляшек (АСБ) и степень обусловленных ими стенозов от дуги аорты до ветвей артерий виллизиева круга включительно, а при микроскопическом исследовании уточняли структуру АСБ, причину окклюзии сосудов и выраженность организации инфарктов. Кроме того, при микроскопии в области лакунарных инфарктов оценивали изменения артерий с целью дифференциальной диагностики атеросклеротических мелкоочаговых изменений и таких же изменений, связанных с артериальной гипертензией, которая имелаась во всех случаях. Для микроскопического исследования вырезали 10–20 блоков мозга размерами до 2×3 см и толщиной 0,5 см. АСБ исследовали на 2–3 блоках такой же толщины, вырезанных перпендикулярно оси сосудов из участков с видимыми изменениями (кровоизлияние, истончение и изъязвление покрышки, тромбоз). Из залитых в парафин блоков получали срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и Вейгерту.

Для оценки значения маркеров эндотелиальной дисфункции как показателей повышенного риска развития осложнений церебрального атеросклероза, особенно атеротромбоза, проведено гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование 20 АСБ синуса внутренней сонной артерии (ВСА), удаленных при каротидной эндартерэктомии. Каждую бляшку разрезали на 8–10 блоков толщиной 0,3–0,5 см. Половину блоков из различных частей АСБ заливали в парафин, другая половина использовалась для электронно-микроскопического исследования. При световой микро-

скопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и по ван Гизону, отмечали признаки осложненной бляшки (тромбоз, изъязвление, кровоизлияние), определяли объемную долю атероматоза, проводили полуколичественную оценку липофагов, обызвествления, инфильтрации покрышки макрофагами и моноцитами (шкала 0–4 балла). В иммуногистохимическом исследовании эндотелия применяли кроличьи поликлональные антитела к фактору фон Виллебранда (ФВ; «BioCare Medical», США) и NO-синтазе («Lab Vision Corporation», США), мышечные моноклональные антитела к тромбомодулину (клон 141C01, «Lab Vision Corporation»). Выявление пероксидазной активности проводили с помощью 3,3-диаминобензидина на автостейнере («Thermo Fisher Scientific», США), для визуализации реакции использовали систему «UltraVision Quanto» («Lab Vision Corporation»). Экспрессию антител оценивали полуколичественным методом по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 – отрицательная реакция, 3 – субтотальная окраска высокой интенсивности. Для электронной микроскопии эндотелия блоки АСБ разрезали на 2–5 прямоугольных участков, которые заливали в смесь эпоксидных смол (Epon 812, DDSA и MNA). Срезы, изготовленные на ультрамикротоме «LKB III-8800» («LKB», Швеция), исследовали в электронном микроскопе «JEM-1011» («Jeol», Япония).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft», США), используя непараметрический критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты

Рассмотренные 114 случаев инсультов в зависимости от их причины можно разделить на 2 группы. Первую группу составили 65 случаев, в которых инфаркты мозга были обусловлены обтурирующим атеротромбозом или артерио-артериальной эмболией при развитии пристеночного атеротромбоза. Из 65 АСБ со свежими или организующимися тромбами 41 бляшка расценивалась как осложненная в связи с изъязвлением покрышки атероматозными массами и/или кровоизлиянием, а 24 бляшки имели нестабильную структуру в виде преобладания очагов атероматоза или кальциноза с истончением или обызвествлением покрышки, нередко в сочетании с ее отеком и/или инфильтрацией липофагами и лимфоцитами.

Атеротромботическая окклюзия, ставшая причиной 55 инсультов, выявлена почти в 2 раза чаще в каротидной системе мозга, чем в вертебрально-базиллярной (рис. 1).

В бассейне окклюзированных артерий развивались крупные инфаркты, в основном одиночные; в 9 (16%) случаях инсульта выявлены одинаковой давности множественные инфаркты: в 8 (14%) случаях – по 2–4 очага в стволе мозга и мозжечке, в 1 (2%) случае – 2 очага в бассейне СМА. Всего выявлено 69 крупных инфарктов (рис. 2).

Большие инфаркты были свежими, средние – свежими или организующимися. В 6 случаях инсульта большие инфаркты сформировались при локализации тромба в пределах шейной части ВСА и наличии атеростеноза ипсилатеральной СМА или контрлатеральной ВСА на 75–90%.



Рис. 1. Локализация АСБ с обтурирующими тромбами (n=55)
Здесь и на рис. 2–4: СМА – средняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия

Fig. 1. Localization of atherosclerotic plaques with occluding thrombi (n=55)
Here and on Figs. 2–4: MCA – middle cerebral artery, ACA – anterior cerebral artery, PCA – posterior cerebral artery

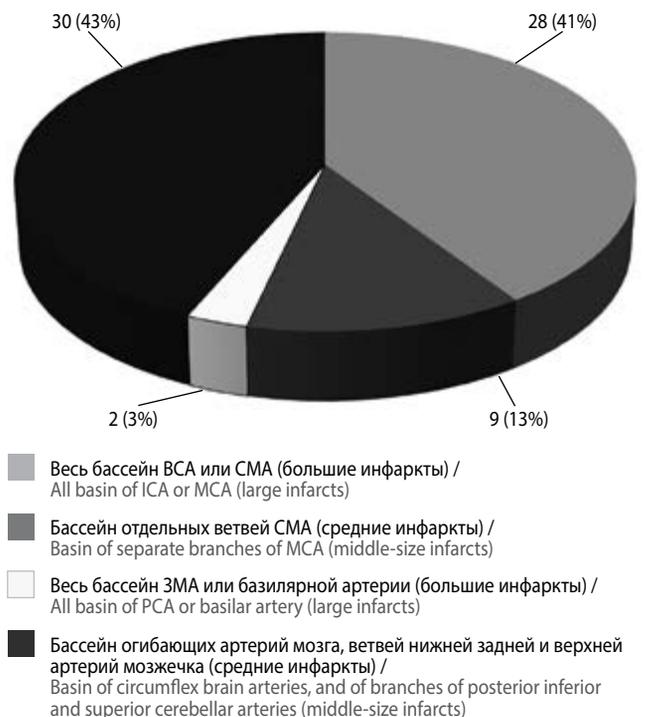


Рис. 2. Локализация и величина атеротромботических инфарктов (n=69)

Fig. 2. Localization and size of atherothrombotic infarcts (n=69)

Тромбоэмболическая окклюзия, ставшая причиной 10 инсультов, выявлялась только в каротидной системе мозга. Развитие 6 из них определялось эмболией одной или нескольких ветвей СМА из синуса ВСА, причем выявленные свежие или организующиеся средние инфаркты при 2 инсультах были одиночными, при 4 – множественными (2–4). Три инсульта с наличием свежих больших инфарктов возникли вследствие эмболии из дуги аорты в ВСА или из синуса ВСА в начальную часть СМА. Кроме того, одному инульту соответствовали 2 организованных инфаркта диаметром 1 см, расположенных в пределах коры прецентральной извилины и обусловленных эмболией терминальных ветвей СМА из ее начального отдела.

На материале, полученном при каротидной эндартерэктомии, изучена роль структурно-функциональных изменений эндотелия в развитии осложнений церебрального атеросклероза. Из 20 АСБ, удаленных при операции, 6 были расценены как осложненные в связи с изъязвлением покрышки в области очагов атероматоза, кровоизлиянием в бляшку и/или тромбом на ее поверхности. Неосложненные 14 АСБ имели нестабильную структуру: в одних преобладали очаги атероматоза с истончением покрышки, в других – определялась резкая инфильтрация покрышки макрофагами и моноцитами или обызвествление поверхностных слоев. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование 76 срезов АСБ показало значительную вариабельность степени выраженности как структурных компонентов бляшки, так и экспрессии в эндотелии маркеров его функционального статуса. Объем атероматоза колебался от 0 до 77,3% ($21 \pm 16\%$); липофаги были единичными или формировали группы разной величины вплоть до массивных скоплений, занимающих основную площадь среза ($1,5 \pm 1,2$ балла); моноциты и макрофаги в покрышке отсутствовали или образовывали инфильтраты различного размера. Степень обызвествления варьировала от пылевидных очагов до массивных кальцификатов, занимающих более половины толщи АСБ ($0,7 \pm 0,5$ балла).

Экспрессия в эндотелии антител к ФВ, тромбомодулину и NO-синтазе колебалась от отрицательной реакции до высокой интенсивности окраски в подавляющем большинстве эндотелиоцитов на поверхности АСБ ($2,06 \pm 1,04$, $2,21 \pm 0,92$ и $1,51 \pm 0,9$ балла соответственно). При этом обнаружена значимая ($p < 0,017$) прямая зависимость между содержанием в эндотелии ФВ и степенью выраженности таких компонентов и процессов в АСБ, как атероматоз, липофаги, инфильтрация покрышки макрофагами и моноцитами. В то же время степень экспрессии тромбомодулина и NO-синтазы не коррелировала с выраженностью отмеченных структурных изменений. Значимые различия интенсивности окраски эндотелиоцитов на тромбомодулин, NO-синтазу и ФВ между осложненными и неосложненными бляшками отсутствовали.

Ультроструктурный анализ 120 фрагментов АСБ свидетельствовал об ухудшении атромбогенных свойств эндотелия по мере усиления атероматоза и макрофагальной реакции в бляшках. Нарастали очаговая метаболическая активность и дистрофические изменения эндотелиоцитов, упрощались межэндотелиальные контакты, между клетками появлялись щели, увеличивалось количество эндотелиоцитов в состоянии некроза и некробиоза с образованием дефектов эндотелиального пласта. При этом в области дефектов и на относительно сохранных участках эндотелия определялась адгезия элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лей-



Рис. 3. Локализация атеростенозов, обуславливающих инфаркты ($n=68$)

Fig. 3. Localization of atherostenosis causing infarcts ($n=68$)

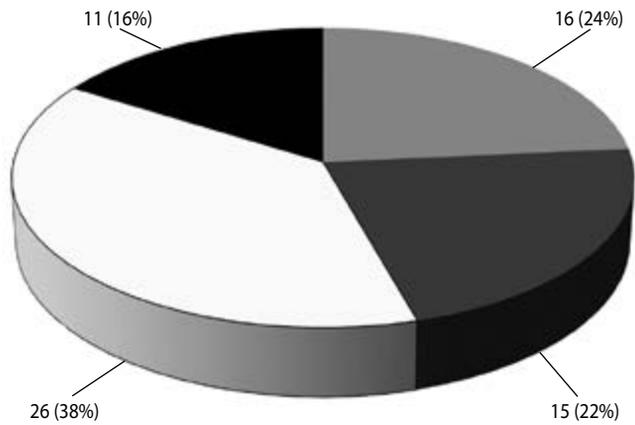
коцитов), степень которой нарастала параллельно с усилением деструктивно-воспалительных изменений в АСБ.

Вторую группу ишемических инсультов составили 49 случаев, не связанных с закупоркой артерии мозга тромбом или эмболом. При этом выявлено 68 инфарктов, которые примерно с одинаковой частотой возникали вследствие тандемного атеростеноза артерий каротидной и вертебрально-базилярной системы; в единичных случаях они были связаны с атеросклеротическим сужением сосудов обеих артериальных систем или с изолированным стенозом (рис. 3).

Степень выраженности изолированного стеноза колебалась от 70 до 90%, а тандемного – от 50 до 90%. В 4 случаях инсульта отмечалось сужение сосудов на стороне инфаркта не более чем на 50%: при стенозе ВСА и СМА или базилярной и задней мозговой артерий, а также позвоночной и базилярной артерий – в 2 случаях.

В 82% случаев инсульта возникали малые корковые и лакунарные инфаркты величиной 0,5–1,5 см, а также средние инфаркты, расположенные в глубоких отделах мозга и в областях его смежного кровоснабжения (рис. 4).

В 18% случаев инсульта вне областей смежного кровоснабжения определялись крупные корково-подкорковые инфаркты, для которых была характерна высокая степень (75–90%) не только ипсилатеральных, но и контрлатеральных стенозов. Инфаркты в основном были организованными, большие и отдельные средние – свежими и организующимися соответственно. Множественные инфаркты одинаковой давности выявлены в 15 (31%) случаях инсульта: в 13 (27%) случаях – по 2–3 очага, расположенных в глубоких отделах и/или зонах смежного кровоснабжения по-



- Средние корково-подкорковые и малые корковые инфаркты в зонах смежного кровоснабжения ветвей ПМА и СМА, СМА и ЗМА, мозжечковых артерий / Middle-size cortical-subcortical and small cortical infarcts in the adjacent blood supply zones of the branches of ACA and MCA, MCA and PCA, and cerebellar arteries
- Средние инфаркты в перивентрикулярном веществе полушария, таламусе, глубоких отделах ножек мозга и основания моста / Middle-size infarcts in periventricular hemispheric white matter, thalamus, deep regions of the brachium pontis and the brainstem base
- Лакунарные инфаркты в перивентрикулярном веществе полушария, таламусе, глубоких отделах основания моста и мозжечка / Lacunar infarcts in in periventricular hemispheric white matter, thalamus, deep regions of the brainstem base and cerebellum
- Большие и средние корково-подкорковые инфаркты в бассейне одной артерии: ЗМА, СМА, ПМА / Large and middle-size cortical-subcortical infarcts in the basin of one artery: PCA, MCA and ACA

Рис. 4. Распределение малых корковых, лакунарных, средних инфарктов и больших корково-подкорковых инфарктов (n=68)

Fig. 4. Distribution of small cortical, lacunar, middle-size infarcts and large cortical-subcortical infarcts (n=68)

Таблица 1. Характеристика «немых» инфарктов мозга

Table 1. Characteristics of “mute” brain infarcts

Локализация инфарктов / Localization of infarcts	Величина инфарктов / Size of infarcts	
	малые / small	средние / middle
Области смежного кровоснабжения полушарий мозга и мозжечка / Region of adjacent blood supply of cerebral and cerebellar hemispheres	61	7
Глубокие отделы полушарий мозга / Deep regions of cerebral hemispheres	74	10
Глубокие отделы моста и мозжечка / Deep regions of the brainstem and cerebellum	25	–
Всего / Total	160	17

лушарий мозга, а также его стволе, в 2 (4%) случаях – по 2 средних корково-подкорковых очага, локализующихся вне зон смежного кровоснабжения.

На основании клинико-морфологического сопоставления в случаях с инсультами обеих групп выявлено значительное количество бессимптомных («немых») инфарктов, обусловленных атеростенозом, главным образом, лакунарных и малых корковых (табл. 1).

«Немые» инфаркты выявлялись в виде одиночных или множественных (2–8) организованных псевдокист. Они локализовались в том же артериальном бассейне, что и клинически значимые большие и средние инфаркты небольшой давности, при 30 (55%) атеротромботических инсультах. В пределах «немых» малых корковых и лакунарных инфарктов имелись артерии с перекалибровкой (уменьшением) просвета вследствие склероза стенки или пролиферации внутренней оболочки с образованием дополнительной внутренней эластической мембраны. Эти изменения свидетельствуют об адаптивной реакции интрацеребральных артерий в ответ на редуцированный кровоток, обусловленный выраженным атеростенозом проксимально расположенных сосудов [10].

Обсуждение

В результате проведенного исследования, как и в некоторых других патоморфологических работах [11, 12], установлена разнообразная величина инфарктов при церебральном атеросклерозе – от малого коркового или лакунарного величины 0,5–1,5 см до большого, занимающего весь бассейн экстракраниальной артерии или ее основной ветви. Тем самым подвергается сомнению один из ведущих критериев диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта в классификации инсульта TOAST – размер инфаркта более 1,5 см. В этой классификации в отмеченный патогенетический подтип объединены инсульты, обусловленные атеростенозом, обтурирующим атеротромбозом и артерио-артериальной эмболией мозговых артерий [7].

Нами показано, что мелкоочаговые изменения формируются, главным образом, при атеростенозе, причем в наиболее удаленных от него участках мозга в полном соответствии с классическим принципом последнего луга Шнайдера–Цюльха. Особо следует отметить преимущественно тандемный характер стенозов, обусловивших не только локализацию малых и средних инфарктов в определенных областях смежного кровоснабжения или глубоких участках мозга, но и снижение минимальной степени сужения артерий мозга, при которой может развиваться инсульт (70% для изолированного стеноза и 50% для тандемного). Отмечена возможность возникновения малых инфарктов и при артерио-артериальной эмболии. Однако для инсультов, связанных с эмболией и обтурирующим атеротромбозом, характерны большие или средние инфаркты, захватывающие, соответственно, весь бассейн окклюзированного сосуда или его значительную часть.

Отмеченные особенности величины и локализации инфарктов, соответствующие определенным атеросклеротическим изменениям церебральных артерий, являются морфологическими дифференциально-диагностическими маркерами инсультов, возникающих вследствие стеноза и осложненных АСБ. Эти маркеры предложены в качестве ведущих критериев диагностики гемодинамического подтипа инсульта и атеротромботического подтипа, включающего артерио-артериальную эмболию, в российской классификации, разработанной в ФГБНУ «Научный центр неврологии» [1]. При этом в развитии гемодинамических инсультов важная роль отводится не только степени выраженности и распространенности атеростенозов мозговых артерий, но и разнообразным факторам редукции системной гемодинамики, т.е. дополнительным причинам церебральной гипоперфузии.

Наряду с системной гемодинамикой существенную роль в реализации ишемических инсультов при атеросклерозе церебральных артерий могут играть и другие факторы – как физиологические, в частности, состояние коллатерального кровообращения и гемореологические параметры, так и анатомические, например, варианты строения виллизиева круга и пороки мозговых артерий. Нами получены доказательства связи между состоянием коллатеральных артерий и величиной инфаркта мозга, которая во многом определяет тяжесть течения инсульта и его исход. Так, сочетание тромбоза синуса ВСА с резкими стенозами дистально расположенных или контрлатеральных артерий затрудняло компенсацию возникшей недостаточности кровоснабжения полушария мозга посредством анастомозов виллизиева круга и поверхностной артериальной сети, в связи с чем область ишемии захватывала весь бассейн ВСА даже в тех случаях, когда тромб локализовался в пределах ее шейной части и не распространялся в мозговую часть и ветви. Кроме того, выраженный атеростеноз на стороне инфаркта и на противоположной стороне определял нетипичное развитие корково-подкорковых очагов вне зоны смежного кровоснабжения. В условиях невозможности компенсации редукции притока крови к мозгу с помощью имеющихся анастомозов возникновение этих инфарктов происходило в полном соответствии с законом Фуа, согласно которому чем более проксимально имеется окклюзия (стеноз) сосуда, тем обширнее инфаркт и тем ближе он локализуется к месту стеноза.

Обратила на себя внимание высокая частота «немых» инфарктов мозга, преимущественно лакунарных и малых корковых, обусловленных атеростенозом церебральных артерий. Эти очаги ишемии рассматриваются как одна из частых причин возникновения дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции [13, 14], в связи с чем важной представляется проблема своевременного их выявления и установления патогенеза с целью выбора адекватных мер профилактики сосудистых заболеваний мозга. Как показали ранее проведенные исследования, «немые» инфаркты являются важными маркерами тяжелой хронической ишемии мозга [10]. Они сочетаются с такими изменениями, характерными для атеросклеротической ангиоэнцефалопатии, как перекалибровка интрацеребральных артерий, фиброз микрососудов с сужением и закрытием их просветов, элективный некроз нейронов с заместительным глиозом в коре полушарий мозга и мозжечка, нижних оливах, ядрах черепных нервов. Вместе с тем установленное нами сочетание каждого второго крупного инфаркта небольшой давности, обусловленного обтурирующим тромбозом, с «немыми» малыми организованными инфарктами, возникшими при стенозе, позволяет считать последние предикторами тяжелого атеротромботического инсульта.

Отмеченную закономерную сменяемость причин инфарктов мозга по мере прогрессирования церебрального атеросклероза подчеркивают результаты исследования операционного материала: они свидетельствуют о постепенном ухудшении атромбогенных свойств эндотелия при нарастании объема атероматоза и выраженности макрофагальной реакции, т.е. о трансформации структуры АСБ из стабильной в нестабильную, определяющую повышенный риск изъязвления, кровоизлияния, тромбообразования и, соответственно, ишемического нарушения мозгового кровообращения. Важную роль нестабильной структуры АСБ в качестве предиктора нарушения мозгового кровообра-

щения подтверждают как данные литературы [15–17], так и результаты проведенного патологоанатомического исследования, в котором обнаружено частое тромбообразование на нестабильных бляшках с последующим развитием инсульта (каждый третий инсульт при обтурирующем или пристеночном атеротромбозе).

Иммуноцитохимическое исследование, несмотря на малое количество изученных эндотелиальных веществ, позволило оценить основные гемостатические функции эндотелия. ФВ, необходимый для адгезии и агрегации тромбоцитов, а также воздействия тканевого фактора при инициации каскада свертывания крови, считается наиболее ранним маркером эндотелиальной дисфункции, поскольку синтез и секреция в кровотоке этого вещества может быть результатом не только повреждения эндотелиоцитов, но и их активации [18, 19]. Тромбомодулин, синтезируемый, но не секретируемый эндотелием, является ведущим фактором его тромборезистентности, т.к. связывает фибрин и активирует систему протеина С [20, 21]. Эндотелиальная NO-синтаза катализирует образование оксида азота, который играет важную роль в подавлении агрегации тромбоцитов [22].

Обнаруженное нами нарастание деструктивно-воспалительных изменений в АСБ параллельно с повышением экспрессии ФВ свидетельствует о формировании протромбогенного фенотипа эндотелия по мере прогрессирования атеросклеротического процесса и указывает на значимую роль отмеченного эндотелиального вещества как показателя повышенного риска осложнений атеросклероза ВСА, особенно тромбоза. На основании полученных результатов можно предполагать увеличение уровня ФВ при прогрессировании атеросклероза синуса ВСА. Это подтверждается результатами клинических исследований, в которых продемонстрированы повышение содержания данного маркера эндотелиальной дисфункции в крови при осложнениях церебрального и коронарного атеросклероза, а также ассоциация повышенного уровня ФВ с риском неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [23, 24]. Отсутствие ожидаемой связи между степенью активности атеросклероза ВСА и экспрессией таких эндотелиальных веществ, как тромбомодулин и NO-синтаза, свидетельствует, по-видимому, о более сложных, чем в случае с ФВ, механизмах их синтеза и действия. Установленное нами отсутствие значимых различий в экспрессии ФВ между осложненными и неосложненными АСБ может быть связано с тем, что все неосложненные бляшки имели нестабильную структуру, определяющую формирование сходного с осложненными бляшками протромбогенного фенотипа эндотелия. Безусловно, для решения вопроса о надежности того или иного эндотелиального вещества в оценке риска развития осложненных атеросклероза ВСА необходимо проведение более масштабного исследования.

Заключение

В результате проведенного исследования подтверждена возможность дифференциальной диагностики патогенетических вариантов ишемических инсультов, связанных с атеросклеротическим сужением и осложненным поражением церебральных артерий. Морфологическими маркерами первого варианта являются изолированный стеноз не менее 70% или тандемный стеноз не менее 50%, а также один или несколько малых или средних инфарктов в областях смежного кровоснабжения или в глубоких участках полушария мозга, мозжечка и ствола. При этом не исклю-

чается возникновение больших инфарктов в условиях резкого атеростеноза как на стороне инфаркта, так и на противоположной стороне. Для второго варианта характерно развитие большого или среднего корково-подкоркового инфаркта в определенном сосудистом бассейне и наличие на стороне ишемического очага атеротромботической окклюзии или осложненной АСБ (тромбоз) в сочетании с эмболической окклюзией дистально расположенного со-

уда. «Немые» инфаркты, возникающие при атеростенозе, и нестабильные бляшки можно рассматривать в качестве предикторов атеротромботического инсульта, а эндотелиальный ФВ – в качестве маркера повышенного риска осложнений атеросклероза ВСА, прежде всего тромбоза.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

Список литературы/References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, 2016. 536 p. (In Russ.)
2. Touboul P., Elbaz A., Koller C. et al. GENIC Investigators: Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. *Circulation* 2000; 102: 313–318. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.313. PMID: 10899095.
3. Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38: 2979–2984. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. PMID: 17901381.
4. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
5. Gao S., Wang Y.J., Xu A.D. et al. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol* 2011; 2: 1–5. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006. PMID: 21427797.
6. Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 243–251. DOI: 10.1159/000362417. PMID: 24862944.
7. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35. PMID: 7678184.
8. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007; 100: 158–173. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a. PMID: 17272818.
9. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(3): 20–25. (In Russ.)
10. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. *Patologicheskaya anatomiya narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Pathological anatomy of cerebral circulation disorders in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow, 2009. 296 p. (In Russ.)
11. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005; 36: 567–577. DOI: 10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1. PMID: 15692123.
12. Caplan L.R., Wong K.S., Gao S., Hennerici M.G. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 145–153. DOI: 10.1159/000090791. PMID: 16401883.

13. Vermeer S., Prince N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med* 2003; 348: 1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066. PMID: 12660385.
14. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern Med* 2002; 41: 103–108. PMID: 11868595.
15. Marnane M., Prendeville S., McDonnell C. et al. Plaque inflammation and unstable morphology are associated with early stroke recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014; 45: 801–806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003657. PMID: 24481971.
16. Mono M.L., Karameshev A., Slotboom J. et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 343–350. DOI: 10.1159/000343227. PMID: 23154753.
17. Salem M.K., Sayers R.D., Bown M.J. et al. Patients with recurrent ischaemic events from carotid artery disease have a large lipid core and low GSM. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 147–153. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.11.008. PMID: 22154152.
18. van Mourik J.A., Boertjes R., Huisveld I.A. et al. von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: A tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94: 179–185. PMID: 10381511.
19. Blann A.D., McCollum C.N. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 10–15. PMID: 8307205.
20. Boffa M.C., Karochkine M., Berard M. Plasma thrombomodulin as a marker of endothelium damage. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991; 33: 529–530. PMID: 1667951.
21. Seigneur M., Dufourcq P., Conri C. et al. Plasma thrombomodulin – new approach of endothelial damage. *Int Angiol* 1993; 12: 85–93. PMID: 8207313.
22. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A., Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 879–886. PMID: 10598133.
23. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. [Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2008; 2(1): 4–11. (In Russ.)
24. Whincup P.H., Danesh J., Walker M. et al. Von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2002; 23(22): 1764–1770. PMID: 12419296.

**Поступила/Received 05.06.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018**

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Ануфриев Павел Лазаревич – к.м.н., с.н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гулевская Татьяна Сергеевна – к.м.н., проф., зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Евдокименко Анна Николаевна – к.м.н., с.н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Pavel L. Anufriev, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of pathomorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Tatyana S. Gulevskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of pathomorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anna N. Evdokimenko, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of pathomorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia