

Хамчиева Лейла Шамсудиновна

**Динамика на терапии статинами ультразвуковых параметров количественной и качественной оценки бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE.**

Лучевая терапия, лучевая диагностика – 14.01.13

Кардиология – 14.01.05

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в отделе ультразвуковых методов исследования и отделе проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Балахонова Татьяна Валентиновна

Доктор медицинских наук

Козлов Сергей Геннадьевич

Официальные оппоненты:

Арабидзе Григорий Гурамович доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тимина Ирина Евгеньевна доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и лечения Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В.Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 11 июня 2019 г. в \_\_\_ часов \_\_\_ минут на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 121552, ул. 3-я Черепковская, д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации <http://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

## **Список сокращений**

АД	– артериальное давление
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КАГ	– коронароангиография
ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
НСА	– наружная сонная артерия
ОСА	– общая сонная артерия
ТГ	– триглицериды
ТИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ТИМ <sub>макс</sub>	– максимальная толщина комплекса интима-медиа
ТИМ <sub>ср</sub>	– средняя толщина комплекса интима-медиа
ХС	– холестерин
ЭСВ	– эластография сдвиговой волной

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Актуальность исследования.** Одним из основных способов первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклеротическим поражением артериального русла, является проведение гипополипидемической терапии с помощью статинов. Согласно европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, проведение гипополипидемической терапии следует осуществлять с учетом оценки суммарного риска по шкале SCORE. В зависимости от имеющегося у пациента риска, при проведении гипополипидемической терапии достигаются определенные целевые значения уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови. Выявление бессимптомного атеросклеротического поражения каротидных артерий может служить основанием для переквалификации риска и проведения более агрессивной гипополипидемической терапии. Однако четкие рекомендации о том, как следует проводить переквалификацию риска у пациентов с умеренным и низким риском, имеющих гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение сонных артерий, а также о целевом уровне ХС ЛНП у этой категории больных отсутствуют. Основным критерием эффективности проводимой антиатеросклеротической терапии является улучшение прогноза заболевания. Наиболее надежными исследованиями, определяющими подобную эффективность, являются проспективные, рандомизированные, плацебо-контролируемые, двойные-слепые исследования. Однако они являются дорогостоящими, и их проведению предшествует накопление значительного количества свидетельств тому, что такое исследование будет целесообразным. Одним из способов получения подобной информации может являться наблюдение за состоянием атеросклеротических бляшек (АСБ) в динамике. Отсутствие роста бляшек, а также их стабилизация могут являться косвенными критериями эффективности проводимого лечения. Исследования по оценке влияния гипополипидемической терапии на прогрессирование каротидного атеросклероза с помощью дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий у пациентов с бессимптомным гемодинамически незначимым атеросклерозом сонных артерий и умеренным и низким сердечно-сосудистым риском отсутствуют.

Риск возникновения неблагоприятных церебро-вазкулярных событий у пациентов, имеющих АСБ в сонных артериях, связан не только с их наличием, количеством, а также выраженностью стенозирования просвета артерий, но и со структурой и состоянием поверхности бляшек. Выявлению пациентов, имеющих неблагоприятный прогноз, на основании ультразвукового исследования структуры и поверхности АСБ в сонных артериях в последние годы уделяется большое внимание. Для устранения субъективности

визуальной оценки эхогенности АСБ был предложен метод компьютерной количественной оценки эхогенности – метод расчета медианы серой шкалы. Исследования по изучению влияния статинов на эхогенность АСБ в сонных артериях немногочисленны. Широкому применению метода расчета медианы серой шкалы в клинической практике препятствует отсутствие единого программного обеспечения и утвержденных норм для его использования. Эластография сдвиговой волной (ЭСВ) является новым методом ультразвуковой диагностики, позволяющим оценить упругие свойства ткани. В последние годы появились единичные сообщения об использовании ЭСВ для оценки состояния артерий и АСБ. Однако возможность применения ЭСВ с этой целью требует уточнения.

#### **Цель исследования.**

Исследование на терапии статинами динамики ультразвуковых параметров количественной и качественной оценки бессимптомного гемодинамически незначимого атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным суммарным риском по шкале SCORE.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить воспроизводимость оценки эхогенности АСБ с помощью метода расчета медианы серой шкалы на рабочей станции MultiVox.
2. Оценить возможность использования метода ЭСВ для исследования стенок сонных артерий и АСБ.
3. Исследовать динамику количественных характеристик АСБ в сонных артериях (общее количество АСБ, сумма высот АСБ) и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП на терапии статинами у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE.
4. Изучить динамику качественных характеристик АСБ в сонных артериях (структура АСБ, состояние поверхности АСБ, эхогенность АСБ) в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП на терапии статинами у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE.

**Научная новизна.** Впервые проведено сопоставление динамики количественных и качественных характеристик АСБ в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП на терапии статинами у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE, имеющих бессимптомные гемодинамически незначимые АСБ в сонных артериях. Показано, что

агрессивная гиполипидемическая терапия (достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л) с помощью аторвастатина более эффективна в замедлении прогрессирования атеросклероза, чем гиполипидемическая терапия, направленная на достижение уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. По данным двенадцатимесячного наблюдения впервые выявлено, что достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л не сопровождалось увеличением количества и ростом АСБ, тогда как достижения уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л не оказало подобного эффекта. Оба режима терапии приводили к увеличению эхогенности АСБ. Выраженность ее увеличения была идентичной при обоих режимах терапии. Оба режима терапии аторвастатином сопровождалось увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), однако, оно было более выражено среди пациентов, у которых достигнут уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. Впервые в стране проведена оценка эластических свойств нормальной и утолщенной артериальной стенки, АСБ в общей сонной артерии с помощью метода ЭСВ.

**Практическая значимость.** Показано, что метод расчета медианы серой шкалы, реализованный в рабочей станции MultiVox, может применяться в медицинских исследованиях и использоваться вместо стандартной программы Adobe Photoshop. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения агрессивной (достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л) гиполипидемической терапии у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE, имеющих бессимптомное гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение сонных артерий. Показана возможность использования таких количественных параметров, как сумма высот АСБ, количество АСБ для наблюдения за пациентами, получающими гиполипидемическую терапию.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

**Апробация диссертации.** Материалы доложены 12 мая 2017 г. на межотделенческой конференции НИИ Кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций (протокол № 4). Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Основные положения работы были представлены на 83<sup>rd</sup> European Atherosclerosis Society Congress, Glasgow, UK, March 22-25, 2015; на 85<sup>rd</sup> European Atherosclerosis Society Congress, Prague, Czech Republic, April 23-26, 2017; на Российском национальном конгрессе «Инновации и прогресс в кардиологии», 24-26

сентября 2014 г., Казань; на VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, 10-13 ноября 2015 г., Москва.

**Объем и структура работы.** Работа изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 136 работ отечественных и зарубежных авторов. В работе приведены 7 таблиц и 32 рисунка.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

В исследование вошли 112 пациентов, в том числе 20 пациентов, у которых была изучена воспроизводимость оценки ультразвуковой эхогенности АСБ с помощью метода расчета медианы серой шкалы на рабочей станции MultiVox; 30 пациентов, у которых была изучена возможность использования метода ЭСВ для исследования стенок сонных артерий и АСБ в них, а также 82 пациента, у которых была оценена динамика количественных и качественных характеристик АСБ в сонных артериях в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП на терапии аторвастатином.

### Протокол исследования по изучению воспроизводимости оценки ультразвуковой плотности АСБ методом расчета медианы серой шкалы на рабочей станции MultiVox.

В лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов ИКК Кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ для обработки ультразвуковых изображений, полученных при дуплексном сканировании экстракраниального отдела сонных артерий, используется рабочая станция MultiVox (рег. удостоверение Росздравнадзора № ФС00262006/4783-06), которая является оригинальной отечественной программой, разработанной в лаборатории медицинских компьютерных систем НИИ ядерной физики МГУ им. М.В.Ломоносова. Данная программа позволяет производить оценку ультразвуковой плотности АСБ методом расчета медианы серой шкалы (модифицированный метод расчета медианы серой шкалы). На первоначальном этапе нашей задачей являлось определение ультразвуковой плотности АСБ методом расчета медианы серой шкалы на рабочей станции MultiVox и сопоставление полученных результатов с результатами стандартного расчета медианы серой шкалы при помощи программы Adobe Photoshop CS 8.0. В исследование было включено 20 пациентов, имеющих АСБ в сонных артериях, за исключением кальцинированных АСБ.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на ультразвуковой системе экспертного уровня PHILIPS iU22 линейными датчиками с диапазоном рабочих частот от 3 до 9 МГц и от 12 до 15 МГц с использованием В-режима сканирования, цветового картирования потока в энергетическом и скоростном режимах, с определением структуры АСБ и степени выраженности атеросклеротического поражения. Полученные изображения АСБ в общих сонных артериях были синхронизированы с ЭКГ, сохранены в цифровом формате DICOM и перенесены на рабочую станцию MultiVox для последующей обработки. Методом ручного оконтуривания определяли среднюю эхогенность АСБ (параметр E). Таким же образом выделяли и оконтуривали наиболее яркий, гиперэхогенный участок адвентиции сосуда, и гипоэхогенный просвет сосуда, с измерением эхогенности. Далее проводили нормализацию изображения по референсным значениям черного (от 0 до 5 кровь) и белого (от 180 до 200 адвентициальный слой) цветов. С учетом эхогенности адвентиции и просвета сосуда, автоматически с помощью рабочей станции Multivox производилось вычисление значения медианы серой шкалы. Таким же образом ультразвуковые изображения данных АСБ были перенесены в программу Adobe Photoshop, где по общепринятой методике была оценена медиана серой шкалы данных АСБ. Сравнение результатов измерения значения медианы серой шкалы обоими способами проводили с помощью метода Блэнда–Альмана. С целью определения возможности оценки динамики медианы серой шкалы на терапии статинами на втором этапе была определена внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость результатов измерения медианы серой шкалы с помощью рабочей станции Multivox. Для оценки межоператорской воспроизводимости было выполнено 20 парных исследований ОСА и ВСА, имевших АСБ различной эхогенности. Исследования проводили с интервалом в 1 день двумя врачами. Для оценки внутриоператорской воспроизводимости метода расчета медианы серой шкалы исследования проводили одним оператором в течение двух последовательных дней. Результаты межоператорской и внутриоператорской воспроизводимости представлены, как среднее арифметическое значение межоператорской разности (M, %), стандартное отклонение разности (STD, %).

Протокол исследования по изучению возможности использования метода эластографии сдвиговой волной для исследования стенок сонных артерий и АСБ.

С целью исследования возможностей метода ЭСВ для исследования сосудов было обследовано 30 пациентов, из них 10 здоровых лиц (контрольная группа) с нормальной ТИМ ОСА, 10 пациентов кардиологического стационара с увеличением ТИМ ОСА, 10 пациентов с АСБ в ОСА. На первом этапе проводили ультразвуковое исследование



сонных артерий в В-режиме с применением режима ЦДК по стандартной методике. На следующем этапе использовали режим ЭСВ для этих изображений. Включали модуль ЭСВ и на экране над ультразвуковым изображением сонной артерии в серой шкале возникало второе изображение с окном цветового картирования упругости исследуемых тканей. На завершающем этапе проводилась количественная оценка упругости стенки ОСА и АСБ. В режиме ЭСВ мы оценивали локальную жесткость ОСА (кПа) и скорость распространения сдвиговой волны (м/с). Были оценены различные режимы и шкалы ЭСВ. Наиболее воспроизводимые качественные характеристики изображений были получены при использовании цветовой шкалы режима ЭСВ в диапазоне модуля Юнга от 0 до 180 кПа (скорость сдвиговой волны от 0 до 7,7 м/с). Был проведен анализ изображений нормальной артериальной стенки ОСА, утолщенной артериальной стенки ОСА, АСБ с кальцинозом и без него. Тест внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости проводился по методу Блэнда–Алтмана. Для оценки межоператорской воспроизводимости метода было выполнено 20 парных исследований дистальных сегментов ОСА у здоровых лиц в режиме ЭСВ двумя исследователями. Для оценки внутриоператорской воспроизводимости было выполнено 20 парных исследований дистальных сегментов ОСА у здоровых лиц в режиме ЭСВ с интервалом 30 мин (на коротком интервале времени). Анализировали средние значения по 9 измерениям. Результаты межоператорской и внутриоператорской воспроизводимости измерения параметров ЭСВ представлены как среднее арифметическое значение межоператорской (внутриоператорской) разности, стандартное отклонение разности.

Протокол исследования динамики количественных и качественных характеристик АСБ в сонных артериях в зависимости от достигнутого уровня ХСЛНП на терапии аторвастатином.

Под наблюдением находилось 82 пациента обоего пола, в возрасте от 40 до 65 лет, с уровнем ХС ЛНП  $>2,6$  ммоль/л, но  $<4,9$  ммоль/л, с умеренным риском по шкале SCORE, имеющих бессимптомный гемодинамически незначимый (сужение просвета  $<50\%$ ) атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, по данным ультразвукового дуплексного сканирования. В исследование не включали пациентов в возрасте до 40 и старше 65 лет, с ИБС, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, перемежающейся хромотой, аневризмой аорты, сахарным диабетом, артериальной гипертонией, имеющих АСБ в сонных или периферических артериях, сужающих их просвет  $\geq 50\%$ , с уровнем ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л или  $\leq 2,6$  ммоль/л, с уровнем триглицеридов (ТГ)  $>4.5$  ммоль/л, получавших гиполипидемическую терапию в

предшествующие 12 месяцев, имеющих противопоказания к приему статинов, с высоким и очень высоким ( $\geq 5\%$ ) риском по шкале SCORE, с повышенным уровнем креатинина в крови, со скоростью клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Оценку суммарного риска по шкале SCORE осуществляли в соответствии с европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, согласно которым риск  $\geq 10\%$  является очень высоким,  $\geq 5\%$ , но  $< 10\%$  - высоким,  $\geq 1$ , но  $< 5\%$  - умеренным,  $< 1\%$  - низким. Гемодинамически значимым стенозирующим атеросклеротическим поражением сонных артерий считали наличие в них АСБ, сужающих просвет артерий  $\geq 50\%$ .

На первоначальном этапе определяли в сыворотке крови пациентов уровень общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ. У тех пациентов, у которых уровень показателей липидного обмена отвечал критериям включения, оценивали суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. Лицам, у которых был умеренный риск, осуществляли дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Пациенты с АСБ, сужающими просвет артерий менее чем на 50%, были рандомизированы (методом конвертов) на две группы. В 1 группу вошел 41 пациент, у которых целью терапии аторвастатином, являлось достижение уровня ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л или его уменьшение, как минимум, на 50%, если исходный уровень ХС ЛНП находится в пределах 2,6-3,5 ммоль/л. Во 2 группу так же вошел 41 пациент, у которых целью терапии аторвастатином, являлось достижение уровня ХС ЛНП  $< 2,6$  ммоль/л или его уменьшение, как минимум, на 50%, если исходный уровень ХС ЛНП находится в пределах 2,6-4,8 ммоль/л. По истечении четырех недель терапии аторвастатином в суточной дозе 10 мг было проведено повторное исследование показателей липидного обмена. У тех пациентов, у которых не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП, дозу аторвастатина ежемесячно увеличивали на 10 мг до достижения целевого уровня ХС ЛНП или максимальной суточной дозы аторвастатина равной 40 мг. В последующем доза аторвастатина оставалась неизменной. Плановый контроль показателей липидного обмена осуществляли по истечении 6 и 12 месяцев наблюдения. По истечении 12 месяцев наблюдения всем пациентом было проведено повторное дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. У пациентов обеих групп было проведено сопоставление динамики каротидного атеросклероза (изменение количества, суммарной высоты, структуры, эхогенности, а также состояния поверхности АСБ, изменение ТИМ сонных артерий).

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий было выполнено всем пациентам исходно и через 12 месяцев от начала терапии на

ультразвуковой системе iU-22 (Phillips) линейными датчиками с диапазоном рабочих частот от 3 до 9 МГц и от 12 до 15 МГц с использованием В-режима сканирования, цветового картирования потока в энергетическом и скоростном режимах. Все исследования были проведены одним оператором. Ультразвуковые исследования проводились на всем протяжении ОСА, бифуркации ОСА, ВСА с обеих сторон. Были получены статические и изображения в реальном режиме времени ОСА, ВСА в продольном сечении передним и латеральным доступом, поперечные сечения всех АСБ. Все полученные изображения были синхронизированы с ЭКГ, сохранены в формате DICOM и JPEG, затем перенесены на рабочую станцию MultiVox (регистрационное удостоверение федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС00262006/4783-06) для последующей обработки уз-изображений.

Исследование стенки ОСА проводили в автоматическом режиме на рабочей станции Qlab (Phillips, iU-22) в В-режиме сканирования. ТИМ задней стенки измеряли, как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей раздела медиа-адвентиция. ТИМ правой и ТИМ левой ОСА рассчитывали, как максимальное значение из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом и трех последовательных измерениях латеральным доступом для правой и левой сонных артерий, соответственно. Среднюю ТИМ рассчитывали, как полусумму ТИМ правой и ТИМ левой ОСА. Все полученные изображения были синхронизированы с ЭКГ и сохранены в цифровом формате DICOM.

АСБ считали локальное образование, выступающее в просвет артерии, как минимум, на 0,5 мм или на величину, равную 50% от величины окружающей ТИМ, или образование с увеличением ТИМ более 1,5 мм. Наличие АСБ оценивалось на всем протяжении правой и левой ОСА, бифуркации ОСА, ВСА, далее вычислялось суммарное количество всех бляшек с обеих сторон (всего 6 артериальных сегментов). Для оценки атеросклеротической загруженности каротидного бассейна осуществляли расчет суммарной высоты АСБ. Для расчета показателя артерию разделили на 4 сегмента: 1 сегмент – проксимальный отдел ВСА на протяжении 1,5 см дистальнее бифуркации, 2-й сегмент – бифуркация, 3 и 4 сегменты – средний и дистальный отдел ОСА по 1.5 см (рис. 1). Максимальная высота бляшки измерялась на каждом сегменте прямым, латеральным и задним доступом. Полученные максимальные значения всех АСБ на 4 сегментах с обеих сторон суммировали и определяли как суммарную высоту всех АСБ в мм. Степень стенозирования сонных артерий определяли в соответствии с критериями ECST. Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении по диаметру в месте максимального сужения

просвета сосуда АСБ по уменьшению диаметра сосуда как долю фактического диаметра просвета сосуда от наружного диаметра сосуда (% стеноза, D).

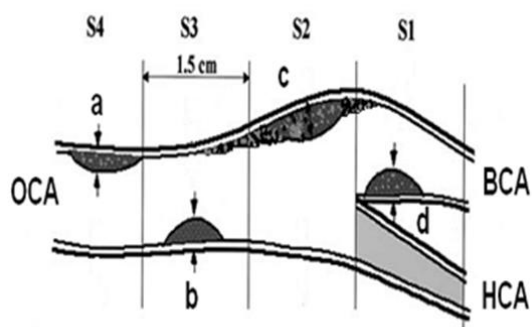


Рис. 1. Расчет суммарной высоты бляшек. ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия; S1-S4 – сегменты сонной артерии. Сумма высот бляшек = a+b+c+d. Адаптировано из Sakaguchi M. и соавт.

Анализ структуры АСБ в В-режиме проводили по следующим параметрам: структура, эхогенность, поверхность. По структуре выделяли гомогенные АСБ и гетерогенные АСБ. АСБ считали гетерогенной, если эхогенность более чем 10% бляшки отличалась от эхогенности остальной бляшки на два или более типа эхогенности. По эхогенности выделяли АСБ с преобладанием гипоэхогенного компонента, с преобладанием компонентов средней эхогенности, с преобладанием гиперэхогенного компонента, кальцинированные АСБ. По состоянию поверхности АСБ выделяли с гладкой поверхностью, с неровной поверхностью (наличие углублений от 0,4 до 2 мм), с изъязвленной поверхностью (наличие углублений более 2 мм). Для количественной оценки эхогенности АСБ по методике медианы серой шкалы мы провели анализ 82 пациентов исходно и через двенадцать месяцев после терапии. Ультразвуковые изображения АСБ были также перенесены на рабочую станцию и обработаны по указанной выше методике.

Для определения биохимических показателей, отражающих состояние липидного обмена, пробы крови брали из локтевой вены утром натощак, спустя 12 часов после последнего приема пищи. Содержание общего ХС, ТГ (в сыворотке крови) и ХС ЛВП (в супернатанте после преципитации других классов липопротеидов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния) определяли ферментативным способом на биохимическом автоанализаторе “EXPRESS Plus” (фирма “CHIRON/Diagnostics”, Великобритания). Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле

Friedwald: ХС ЛНП = ХС - (ТГ/2,2 + ХС ЛВП). Значения липидов выражали в ммоль/л. Качество определения показателей липидного обмена оценивали с помощью контрольной сыворотки “Precinorm L” (фирма “Boehringer Mannheim”, Германия).

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Собранные в ходе исследования количественные данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, а также в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро—Уилка W (Shapiro-Wilk's W test). Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерия Манна-Уитни – при сравнении количественных признаков. Для оценки показателей до и после лечения применялся непараметрический T-критерий Уилкоксона. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05. Если значение p было  $<0,001$ , то p указывали в формате  $p <0,001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Воспроизводимость оценки эхогенности атеросклеротических бляшек с помощью метода расчета медианы серой шкалы на рабочей станции MultiVox.

Среднее значение модифицированной медианы серой шкалы АСБ, которое было получено при помощи рабочей станции MultiVox, равнялось  $57,3 \pm 21,8$ , что достоверно не отличалось от средней величины медианы серой шкалы, рассчитанной по стандартной методике с помощью программы Adobe Photoshop, которая равнялась  $56,1 \pm 21,6$ . Значения, полученные при измерении медианы серой шкалы АСБ с помощью рабочей станции MultiVox, превышали значения медианы серой шкалы, полученные при помощи программы Adobe Photoshop, на  $0,8 \pm 0,5$ , что составляет 1,4% от среднего значения медианы серой шкалы АСБ. Стандартное отклонение различия результатов составило 2,2% от среднего значения медианы серой шкалы (рис. 2). Корреляционный анализ показал наличие весьма тесной, достоверной связи между результатами измерения медианы серой шкалы двумя методами. Коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,99 при  $P <0,001$  (рис. 3).

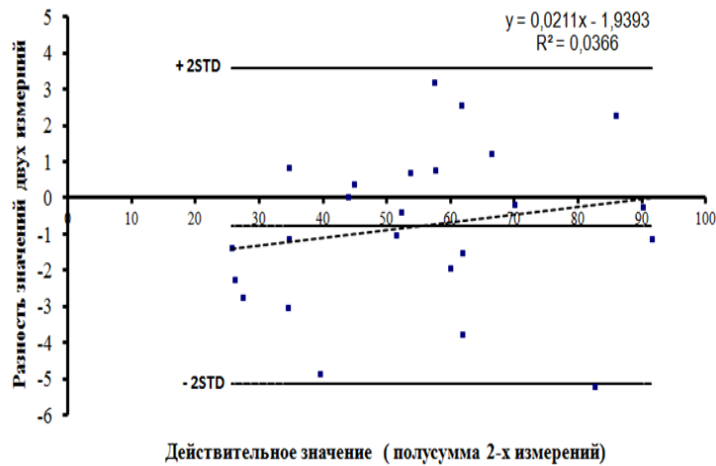


Рис. 2. Диаграмма Блэнда-Алтмана для сравнения различий в измерении медианы серой шкалы с помощью рабочей станции MultiVox и программы Adobe Photoshop.

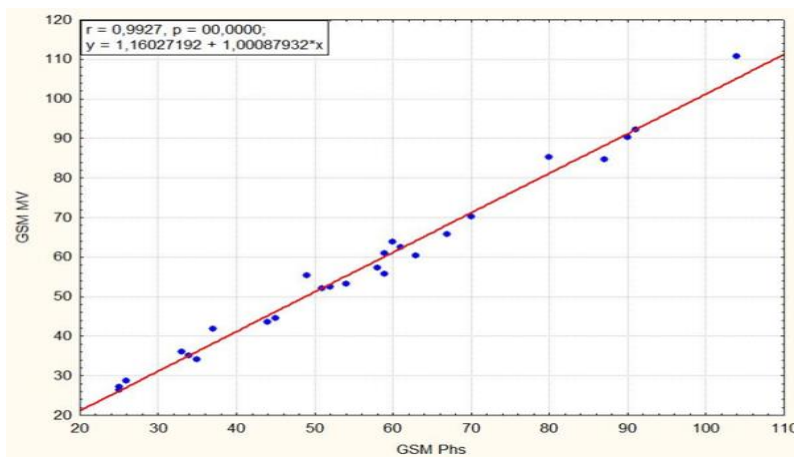


Рис. 3 Корреляционный анализ между значениями медианы серой шкалы, полученными с помощью рабочей станции MultiVox и программы Adobe Photoshop.

При оценке внутриоператорской воспроизводимости результатов измерения медианы серой шкалы АСБ при помощи рабочей станции MultiVox значения второго измерения превышали значения первого измерения на  $0,8 \pm 0,3$ , что составляет 1,2% от среднего значения медианы серой шкалы. Стандартное отклонение различия результатов составило 1,4% от среднего значения медианы серой шкалы (рис. 4). Коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,97 при  $P < 0,001$ . При оценке межоператорской воспроизводимости измерения медианы серой шкалы АСБ при помощи рабочей станции MultiVox результаты измерений первого врача превышали результаты измерений второго врача на  $2,1 \pm 0,6$ , что составляет 3,9% от среднего значения медианы серой шкалы. Стандартное отклонение различия результатов составило 2,8% от среднего значения

медианы серой шкалы (рис. 5). Коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,96 при  $P < 0,001$ .

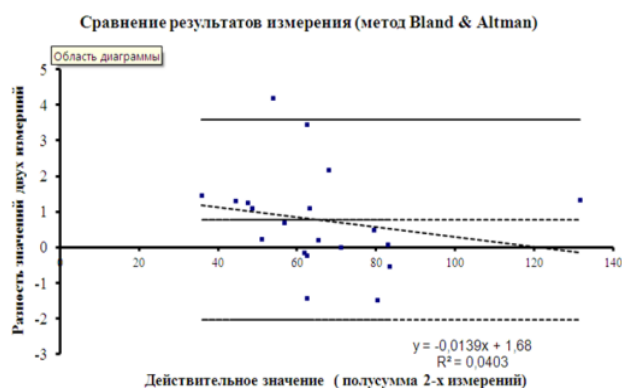


Рис. 4. Диаграмма Блэнда-Алтмана для сравнения различий в измерении медианы серой шкалы одним оператором.

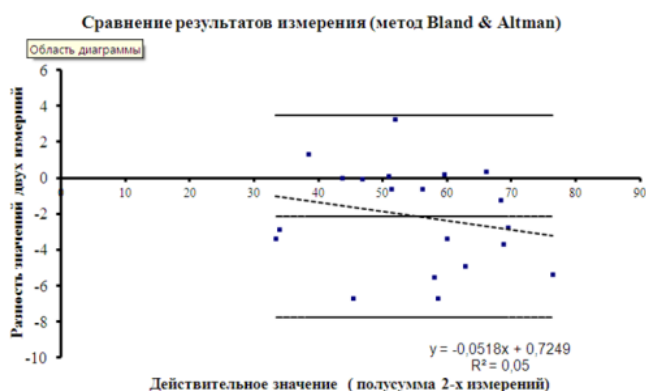


Рис. 5. Диаграмма Блэнда-Алтмана для сравнения различий в измерении медианы серой шкалы двумя операторами.

Воспроизводимость оценки жесткости стенки общей сонной артерии и атеросклеротических бляшек с помощью метода эластографии сдвиговой волной.

При исследовании общих сонных артерий методом ЭСВ пациентов контрольной группы с нормальной ТИМ отмечалось окрашивание передней и задней стенки преимущественно в синий цвет, с участками зеленого цвета, что соответствует низким значениям жесткости. Просвет артерии при этом не окрашивался (рис. 6). Изображения, которые были получены при исследовании общих сонных артерий методом ЭСВ пациентов с утолщенной стенкой, представлены на рис. 7 и 8. В первом случае отмечалось окрашивание всех слоев стенки общей сонной артерии преимущественно в синий цвет, с

участками желтого и красного цвета, что свидетельствует о более высоких значениях жесткости (рис. 7). Во втором случае отмечается окрашивание адвентициального слоя стенки общей сонной артерии в синий цвет, с участками зелёного, желтого и красного цвета. При этом комплекс интима-медиа и просвет артерии не окрашивался (рис. 8).

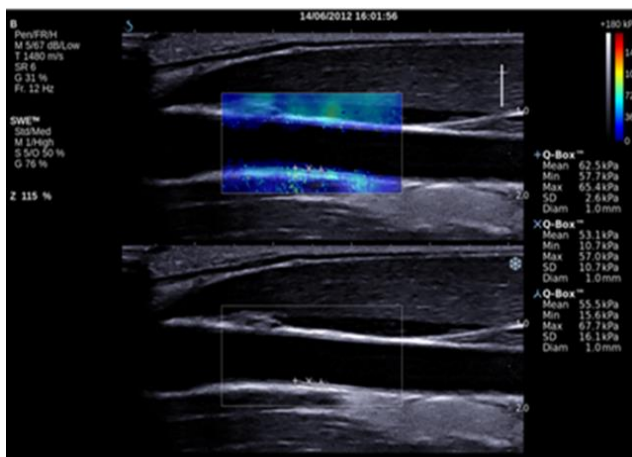


Рис. 6. Изображение нормальной стенки (ТИМ=0,8 мм) ОСА в режиме ЭСВ (цветовая картограмма представлена синим, с участками зелёного цвета). Значения модуля жесткости составили 53,1, 55,5 62,5 кПА.

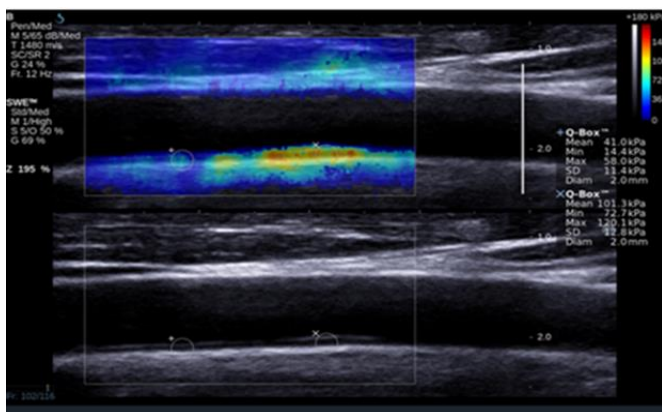


Рис. 7. Изображение нормальной ТИМ=0.7 мм (слева) и утолщенной ТИМ = 1.0 мм(справа) стенки ОСА в режиме ЭСВ (цветовая картограмма представлена синим, с участками желтого и красного цвета). Получены более высокие значения модуля жесткости в зоне утолщенной стенки ОСА (101 кПА против 41 кПА).



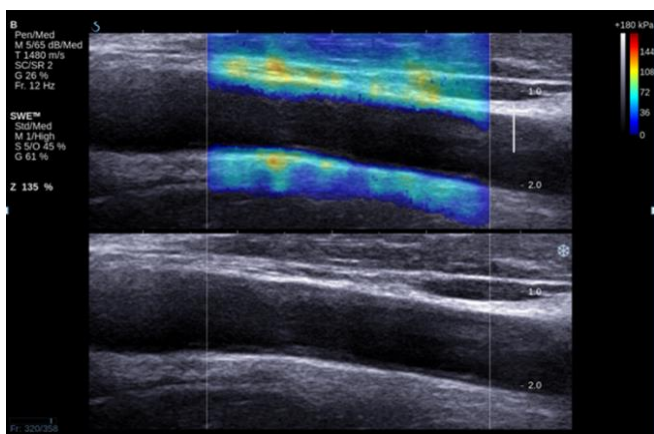


Рис. 8. Изображение утолщенной стенки (ТИМ=1.0мм) ОСА в режиме ЭСВ (цветовая картограмма представлена синим, с участками зелёного, желтого и красного цвета). Комплекс интима-медиа не окрашивается.

При обследовании больных с АСБ в сонных артериях отмечалось окрашивание стенок ОСА и окружающих тканей в синий цвет, с наличием желто-красного окрашивания и без него. АСБ и просвет артерии не окрашивались. Кальцинированная АСБ и акустическая тень от кальциноза (рис. 9), а также АСБ без участков кальциноза и акустических теней полностью не картируется в режиме ЭСВ (рис. 10).

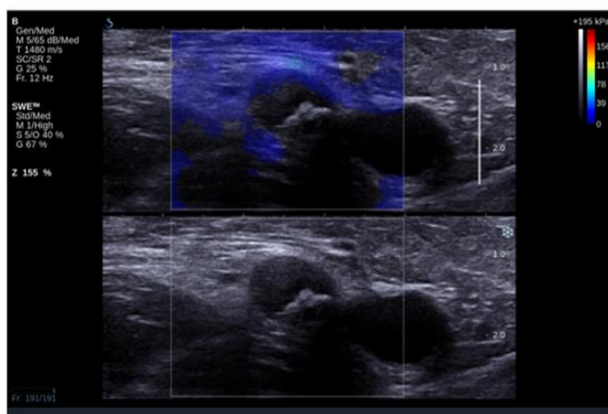


Рис.9. Изображение гетерогенной кальцинированной АСБ ОСА в режиме ЭСВ.

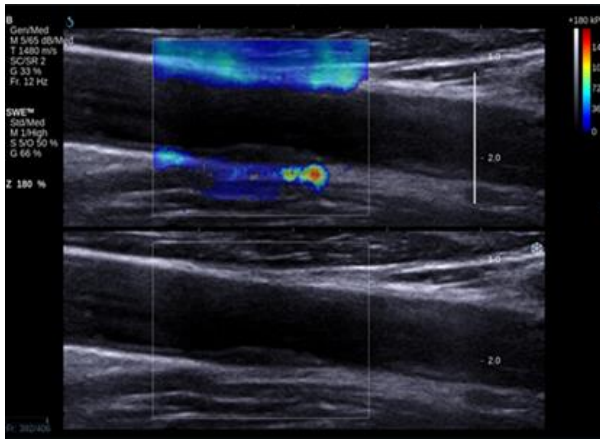


Рис. 10. Изображение гомогенной АСБ ОСА в режиме ЭСВ.

При оценке внутриоператорской воспроизводимости результатов измерения скорости распространения сдвиговой волны результаты первого измерения превышали результаты второго измерения на  $0,1 \pm 0,1$  м/с ( $p=0,35$ ), что составляет 3,2% от среднего значения. Стандартное отклонение различия результатов составило 10,2% от среднего значения. Для локальной жесткости результаты первого измерения превышали результаты второго измерения на  $1,59 \pm 1,3$  кПа ( $p=0,25$ ), что составляет 5% от среднего значения. Стандартное отклонение различия результатов составило 13,0% от среднего значения. При оценке межоператорской воспроизводимости результатов измерения скорости распространения сдвиговой волны результаты измерения первого врача превышали результаты второго врача на  $0,02 \pm 0,14$  м/с ( $p=0,88$ ), что составляет 0,7% от среднего значения. Стандартное отклонение различия результатов составило 14,5% от среднего значения. Для локальной эластичности результаты измерения первого врача превышали результаты второго врача на  $0,85 \pm 2,75$  кПа ( $p=0,76$ ), что составляет 3% от среднего значения. Стандартное отклонение различия результатов составило 30,9% от среднего значения. Высокие значения межоператорской разницы измерений эластичности ОСА методом ЭСВ свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования технологии ЭСВ при исследовании сонных артерий и невозможности рекомендовать этот метод для клинического применения в настоящее время.

Динамика бессимптомного гемодинамически незначимого атеросклероза сонных артерий в зависимости от достигнутого целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с умеренным суммарным риском по шкале SCORE.

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Пациенты обеих групп не отличались между собой по возрасту, соотношению

мужчин и женщин, неблагоприятной наследственности в отношении ИБС количеству курящих, количеству пациентов с ожирением, уровню общего ХС, ХСЛНП, ХСЛВП, ТГ, а также по количеству больных с повышенным уровнем ТГ или низким уровнем ХСЛВП.

Динамика показателей липидного обмена на терапии аторвастатином у пациентов обеих групп представлена в таблице 2. У пациентов первой группы суточная доза аторвастатина составила в среднем  $30 \pm 9$  мг. По истечении двенадцатимесячной терапии препаратом уровень общего ХС был ниже его исходного значения на 37%, уровень ХСЛНП – на 51%, уровень ТГ – на 14%. Достоверных изменений уровня ХСЛВП не было выявлено. У пациентов второй группы суточная доза аторвастатина составила в среднем  $20 \pm 8$  мг. По истечении двенадцатимесячной терапии препаратом уровень общего ХС был ниже его исходного значения на 24%, уровень ХСЛНП – на 33%, уровень ТГ – на 10%. Достоверных изменений уровня ХСЛВП так же не было выявлено.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных.

	ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (n=41)	ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (n=41)
Возраст (лет)	54±6	53±6
Мужчины/женщины	26 (63%)/15 (37%)	30 (73%)/11 (27%)
Неблагоприятная наследственность	12 (29%)	8 (20%)
Курение	10 (24%)	15 (37%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,8±3,5	27,4±3,7
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	13 (32%)	9 (22%)
Общий ХС (ммоль/л)	5,72±0,86	5,93±0,69
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,8±0,67	3,88±0,56
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,14±0,26	1,2±0,29
ТГ (ммоль/л)	1,73±0,93	1,77±0,89
ХС ЛВП <1,04 ммоль/л у мужчин или <1,30 ммоль/л у женщин	21 (51%)	18 (44%)
ТГ ≥1,7 ммоль/л	17 (41%)	19 (46%)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды;

Таблица 2. Динамика показателей липидного обмена.

	ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (n=41)			ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (n=41)		
	Исходно	12 месяцев	Δ, %	Исходно	12 месяцев	Δ, %
Общий ХС, ммоль/л	5,72±0,86	3,58±0,45	-37%*	5,93±0,69	4,46±0,41	-24%*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,67	1,8±0,21	-51%*	3,88±0,56	2,57±0,3	-33%*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,14±0,26	1,16±0,27	+2%	1,2±0,29	1,2±0,3	+1%
ТГ, ммоль/л	1,73±0,93	1,39±0,79	-14%**	1,77±0,89	1,49±0,64	-10%***

**Примечание.** ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p = 0,002$ , \*\*\* –  $p = 0,003$  по сравнению с исходным значением.

Динамика показателей дуплексного сканирования сонных артерий среди пациентов, у которых целевым уровнем терапии аторвастатином являлось достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, а также среди пациентов, у которых целевым уровнем терапии аторвастатином являлось достижение уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, представлена в таблицах 3 и 4. Пациенты обеих групп исходно не отличались по количеству АСБ у одного больного, сумме высот АСБ, величине эхогенности по параметру медианы серой шкалы, исходным значениям ТИМ правой и левой ОСА. Среди пациентов, у которых целевым уровнем терапии аторвастатином являлось достижение уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, чаще встречались гомогенные АСБ. У пациентов первой группы по истечении двенадцатимесячного наблюдения отмечалось увеличение эхогенности бляшек, оцененной по параметру медианы серой шкалы, увеличение максимальной ТИМ стенки правой ОСА и левой ОСА, а также увеличение средней ТИМ обеих стенок ОСА. У пациентов второй группы по истечении двенадцатимесячного наблюдения, наряду с увеличением эхогенности бляшек, максимальной ТИМ стенки правой ОСА и левой ОСА, а также увеличением средней ТИМ обеих стенок ОСА, отмечался рост среднего количества АСБ у одного пациента и средней суммы высот АСБ. Увеличение медианы серой шкалы АСБ было идентично у пациентов обеих групп. Увеличение максимальной ТИМ стенки правой ОСА, максимальной ТИМ стенки левой ОСА, а также средней ТИМ обеих стенок ОСА было менее выражено у пациентов первой в сравнении с пациентами второй группы, и составило, соответственно,  $1 \pm 1,3\%$  и  $8,9 \pm 5\%$ ,  $2,8 \pm 3,6\%$  и  $8,3 \pm 3,4\%$ ,  $2 \pm 1,9\%$  и  $8,6 \pm 3,2\%$ .

Таблица 3. Динамика показателей дуплексного сканирования сонных артерий среди пациентов, у которых целевым уровнем являлось достижение ХС ЛНП <1,8 ммоль/л.

	ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (n=41)	
	Исходно	12 месяцев
<b>АСБ</b>		
Общее количество	92	92
У 1 пациента	2,2±1,1	2,2±1,1
Сумма высот, мм	3,9 (2,33; 7,45)	3,9 (2,33;5,76)
<b>Структура</b>		
гомогенная	6 (7%) <sup>^</sup>	6 (7%)
гетерогенная	86 (93%) <sup>^</sup>	86 (93%)
<b>Медиана серой шкалы</b>	66,2(56,13; 76,60)	72,5(60,15; 82,25)*
<b>Поверхность</b>		
гладкая	83 (90%)	83 (90%)
неровная	7 (8%)	7 (8%)
изъязвленная	2 (2%)	2 (2%)
<b>ТИМ макс., мм</b>		
правая	0,68 (0,63; 0,74)	0,69 (0,64; 0,75)*
левая	0,74 (0,67; 0,79)	0,74 (0,69; 0,81)*
<b>ТИМ ср., мм</b>	0,72 (0,66; 0,77)	0,73 (0,67; 0,78)*

**Примечание.** АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; \* – p<0,001 по сравнению с исходным значением; ^ – p<0,001 по сравнению с исходными значениями соответствующих величин пациентов, у которых целью терапии являлось достижение ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. Данные в таблице для суммы высот АСБ, ТИМ ср, ТИМ макс, медианы серой шкалы представлены как медиана (25;75 перцентиль).

Таблица 4. Динамика показателей дуплексного сканирования сонных артерий среди пациентов, у которых целевым уровнем являлось достижение ХС ЛНП <2,6 ммоль/л.

	ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (n=41)	
	Исходно	12 месяцев
<b>АСБ</b>		
Общее количество	101	115
У 1 пациента	2,5±1,5	2,8±1,4**
Сумма высот, мм	5,13 (2,78;9,23)	5,61 (3,79; 10,33)*
<b>Структура</b>		
гомогенная	24 (24%)	28 (24%)
гетерогенная	77 (76%)	87 (76%)
<b>Медиана серой шкалы</b>	67,2 (52,03; 83,67)	74,4 (59,05; 88,82)*
<b>Поверхность</b>		
гладкая	95 (94%)	105 (92%)
неровная	4 (4%)	5 (4%)
изъязвленная	2 (2%)	5 (4%)
<b>ТИМ макс., мм</b>		
правая	0,69 (0,59; 0,78)	0,76 (0,63; 0,85)*
левая	0,71 (0,60; 0,79)	0,77 (0,66; 0,84)*
<b>ТИМ ср., мм</b>	0,70 (0,59; 0,80)	0,76 (0,63; 0,86)*

**Примечание.** АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p = 0,002$ , \*\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходным значением; При анализе динамики суммы высот АСБ и медианы серой шкалы среди пациентов, у которых целью терапии являлось достижение ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, не учитывались новые АСБ. Данные в таблице для суммы высот АСБ, ТИМ ср, ТИМ макс, медианы серой шкалы представлены как медиана (25;75 перцентиль).

## ВЫВОДЫ

1. Измерение медианы серой шкалы АСБ при помощи рабочей станции MultiVox обладает высокой внутриоператорской и межоператорской воспроизводимостью.
2. У пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE агрессивная гиполипидемическая терапия с помощью аторвастатина, направленная на достижение уровня ХСЛНП <1,8 ммоль/л, не сопровождалась, в отличие от терапии,

направленной на достижение уровня ХСЛНП <2,6 ммоль/л, появлением новых АСБ и увеличением суммарной высоты АСБ.

3. Терапия аторвастатином приводит к увеличению экзогенности АСБ. Увеличение было идентичным при достижении уровня ХСЛНП <1,8 ммоль/л и ХСЛНП <2,6 ммоль/л и составило, соответственно, 9% и 11%.

4. У пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE достижение уровня ХСЛНП <1,8 ммоль/л на терапии аторвастатином более эффективно в замедлении прогрессирования ТИМ, чем достижение уровня ХСЛНП <2,6 ммоль/л. В первом случае увеличение средней ТИМ обеих стенок ОСА равнялось 2%, во втором – 8,6% ( $p < 0,001$ ).

5. Используемая в исследовании методика проведения эластографии сдвиговой волной обладает высокими значениями межоператорской разницы измерений эластичности общей сонной артерии, что свидетельствует о низкой межоператорской воспроизводимости метода и необходимости совершенствования данной методики.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, имеющих бессимптомный незначимый атеросклероз сонных артерий, может быть рекомендовано проведение агрессивной гиполипидемической терапии с помощью статинов, направленной на достижение уровня ХСЛНП <1,8 ммоль/л, сопровождающееся стабилизацией атеросклеротического процесса в стенке артерии.

2. Высокая внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость результатов измерения медианы серой шкалы АСБ при помощи рабочей станции MultiVox позволяет рекомендовать ее использование в медицинских исследованиях.

3. Для оценки динамики атеросклероза на фоне гиполипидемической терапии рекомендуется использовать как в практическом здравоохранении, так и в научных исследованиях ультразвуковые количественные и качественные параметры АСБ.

#### Список работ по теме диссертации

1. L.Sh.Hamchieva, M.I.Tripoten, A.E.Kyzmina, S.G.Kozlov, A.N.Rogoza, T.V.Balakhonova. The first experience of application of shear wave elastography of the common carotid artery. *Ultraschall in Med* 2013; 34 - WS\_SL4\_03.

2. T.V.Balakhonova, L.Sh.Hamchieva, M.I.Tripoten, A.N.Rogozha. Shear wave elastography of the common carotid artery: the first experience of application. *Ultrasound in Medicine And Biology* 2013; 39: S63.
3. Т.В.Балахонова, О.А.Погорелова, М.И.Трипотень, Л.Ш.Хамчиева, А.Н.Рогоза. Эластография сдвиговой волной в оценке состояния общих сонных артерий (первый опыт). *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2013; № 5: 115-123.
4. Балахонова Т.В., Хамчиева Л.Ш., Трипотень М.И., Козлов С.Г. Возможности эластографии сдвиговой волны в оценке состояния сонных артерий. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» 2014 г., Казань: с. 69.
5. Хамчиева Л.Ш., Козлов С.Г., Балахонова Т.В. Динамика бессимптомного каротидного атеросклероза, по данным ультразвукового исследования сонных артерий, у пациентов находящихся на терапии статинами. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» 2014 г.: Казань, с. 490.
6. Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хамчиева Л.Ш., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Сравнительная оценка методов определения эхогенности атеросклеротических бляшек в сонных артериях. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2015; № 5: 174-175.
7. S.Kozlov, L.Chamchieva, S.Balachonova. Effect of statin therapy on the progression of asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2015; 241: e205-e206.
8. М.И.Трипотень, О.А.Погорелова, Л.Ш.Хамчиева, И.П.Колос, В.С.Шишкина, И.В.Архипов, А.В.Гаврилов, А.Н.Рогоза, Т.В.Балахонова. Количественная оценка эхогенности атеросклеротических бляшек сонных артерий и ее значение в клинической практике. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2017; № 1: 54-64.
9. S.Kozlov, L.Chamchieva, M.Tripoten, I.Melnikov, S.Balachonova. Effect of intensive statin therapy on carotid plaque echogenicity in patients with nonobstructive asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2017; 263: e147.
10. С.Г.Козлов, Л.Ш.Хамчиева, О.А.Погорелова, М.И.Трипотень, Т.В.Балахонова. Динамика бессимптомного атеросклероза сонных артерий в зависимости от целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2018; № 2: 11-18.