

**Градиент сужения просвета внутренней сонной артерии на атеросклеротической бляшке как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения**Усов В. Ю.<sup>1,3</sup>, Максимова А. С.<sup>1</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Карась С. И.<sup>1</sup>, Бобрикова Е. Э.<sup>1</sup>, Ярошевский С. П.<sup>3</sup>, Беличенко О. И.<sup>4</sup>, Федотов Н. М.<sup>5</sup>**Цель.** Изучить клиническое значение показателя градиента сужения просвета (ГСП) при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии как фактора риска ишемического повреждения головного мозга.**Материал и методы.** Впервые предложен показатель гемодинамической значимости атеросклеротического сужения просвета внутренней сонной артерии при ее стенозирующем поражении — ГСП, рассчитываемый как отношение разности площадей поперечника внутренней сонной артерии (ВСА) на стенозе и ближайшем нестенозированном уровне к расстоянию между ними. Было обследовано 25 пациентов с распространенным атеросклерозом и с стенозированием ВСА >50% по ECST, одно- (n=22) или двусторонним (n=3) и 11 лиц без стенозов ВСА. Всем проведена магнитно-резонансная ангиография (МРА) сонных артерий с реконструкцией артерий от уровня 6-7 шейного позвонка до теменных отделов, и рассчитывался ГСП. Толщина исходного томосреза при МРА составила 0,8-1 мм. Всем была также выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга в T1-, T2-, PD-, flair-взвешенных протоколах.**Результаты.** Пациенты были разделены на группы: группа 1 (12 пациентов) — без признаков ишемического повреждения мозга в бассейне ВСА, и группа 2 (13 пациентов) — с МРТ-признаками перенесенного в прошлом ишемического повреждения. Группы не различались по величине % стеноза по ECST (74,9±4,25% и 77,8±3,8%, p<0,05), площади просвета ВСА на уровне стеноза (1,05±0,18 мм<sup>2</sup> и 1,14±0,17 мм<sup>2</sup>, p<0,05) и диаметра ВСА на уровне нормы (4,30±0,32 мм и 4,9±0,29 мм, p<0,05).У контрольных лиц ГСП составил <0,75 мм<sup>2</sup>/мм. По величине ГСП группы без повреждения и с ишемическими повреждениями головного мозга достоверно различались (2,47±0,41 мм<sup>2</sup>/мм и 4,60±0,51 мм<sup>2</sup>/мм, p<0,02). 12 из 13 пациентов группы 2 имели ГСП >3,35 мм<sup>2</sup>/мм, а 9 из 12 из группы 1 — ГСП менее 3,35 мм<sup>2</sup>/мм. ГСП не коррелировал значимо с другими показателями стеноза ВСА. У двух пациентов — лиц с наибольшими ГСП в каждой группе (5,5 и 8,6 мм<sup>2</sup>/мм) — в течение полугода случился летальный ишемический инсульт.**Заключение.** Предложенный впервые показатель гемодинамической тяжести атеросклеротического стенозирования артерии — ГСП, рассчитываемый по данным МРА, является независимым, информативным и прогностически важным при стенозирующих атеросклеротических поражениях сонных артерий.**Ключевые слова:** магнитно-резонансная ангиография, сонные артерии, атеросклероз, каротидный стеноз, градиент сужения просвета артерии, мозговой инсульт.**Конфликт интересов:** не заявлен.**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Гранта РФФИ № 19-013-00231.<sup>1</sup>НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; <sup>4</sup>НИИ Спортивной Медицины Университета физической культуры, спорта и туризма, Москва; <sup>5</sup>Научно-производственная фирма Биоток, Томск, Россия.

Усов В. Ю.\* — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7352-6068, Максимова А. С. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-4871-3283, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Карась С. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом координации научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0001-6716-856X, Бобрикова Е. Э. — м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-0166-3119, Ярошевский С. П. — доцент кафедры биотехнологий и органической химии, ORCID: 0000-0003-3759-903X, Беличенко О. И. — д.м.н., профессор, зам. директора, ORCID: 0000-0003-4117-9265, Федотов Н. М. — к.тех.н., зам. директора, ORCID: 0000-0001-6154-5037.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ussov1962@yandex.ru

ВСА — внутренняя сонная артерия, ГСП — градиент сужения просвета, МРА — магнитно-резонансная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НСА — наружная сонная артерия, ОНМК — острое нарушение, ПМА — передняя мозговая артерия, ПМКС — парамагнитное контрастное средство, ПМКУ — парамагнитное контрастное усиление, ECST — European Carotid Surgery Trial.

Рукопись получена 22.10.2019

Рецензия получена 04.11.2019

Принята к публикации 18.11.2019

**Для цитирования:** Усов В. Ю., Максимова А. С., Синицын В. Е., Карась С. И., Бобрикова Е. Э., Ярошевский С. П., Беличенко О. И., Федотов Н. М. Градиент сужения просвета внутренней сонной артерии на атеросклеротической бляшке как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):62–69  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-62-69**Gradient of luminal narrowing of internal carotid artery on atherosclerotic plaque as risk factor for cerebral ischemic damage**Ussov W. Yu.<sup>1,3</sup>, Maksimova A. S.<sup>1</sup>, Sinityn V. E.<sup>2</sup>, Karas S. I.<sup>1</sup>, Bobrikova E. E.<sup>1</sup>, Yaroshevsky S. P.<sup>3</sup>, Belichenko O. I.<sup>4</sup>, Fedotov N. M.<sup>5</sup>**Aim.** To study the clinical significance of the gradient of narrowing of arterial lumen (GNL) for atherosclerotic stenosis of the internal carotid artery (ICA) as a risk factor for ischemic brain damage.**Material and methods.** We proposed a new parameter of hemodynamic severity of ICA atherosclerotic stenosis — GNL. It calculated as ratio of the difference in the ICA cross section areas on the stenotic lesion and the near non-stenotic region tothe distance between them: Snorm — Sstenosis/Dnorm — stenosis, mm<sup>2</sup>/mm. We examined 25 patients with advanced atherosclerosis and with uni- (n=22) or bilateral (n=3) ICA stenosis >50% according to European Carotid Surgery Trial, and 11 individuals without ICA stenosis. Each participant underwent magnetic resonance angiography (MRA) of the carotid arteries with reconstruction of the arteries from C6-C7 level to the parietal bones, and the GNL was calculated. The thickness of the

baseline slice was 0,8-1 mm. Each subject also underwent cerebral magnetic resonance imaging (MRI) in T1-, T2-, PD-, flair-weighted protocols.

**Results.** Patients were divided into groups: group 1 (n=12) — without ischemic injury in the ICA system, and group 2 (n=13) — with MRI signs ischemic injury history. The groups did not differ in proportion of stenosis (74,9±4,25% and 77,8±3,8%, p<0,05), ICA lumen area on the stenotic lesion (1,05±0,18 mm<sup>2</sup> and 1,14±0,17 mm<sup>2</sup>, p<0,05) and the ICA diameter at the non-stenotic region (4,30±0,32 mm and 4,9±0,29 mm, p<0,05).

In control group, GNL was <0,75 mm<sup>2</sup>/mm. Groups 1 and 2 significantly differed (2,47±0,41 mm<sup>2</sup>/mm and 4,60±0,51 mm<sup>2</sup>/mm, p<0,02). In group 2, 12 out of 13 patients had GNL >3,35 mm<sup>2</sup>/mm, and, in group 1, 9 out of 12 — less than 3,35 mm<sup>2</sup>/mm. GNL did not correlate significantly with other parameters of ICA stenosis. Two patients with the highest GNL in each group (5,5 and 8,6 mm<sup>2</sup>/mm) had a fatal ischemic stroke within six months.

**Conclusion.** Firstly, proposed parameter of stenosis hemodynamic severity GNL is independent, informative and prognostically important indicator for carotid artery atherosclerotic lesion.

**Key words:** magnetic resonance angiography, carotid arteries, atherosclerosis, carotid stenosis, gradient of narrowing of the arterial lumen, stroke.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was supported by the RFBR grant № 19-013-00231.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk; <sup>4</sup>Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow; <sup>5</sup>Research and Production Company Biotok, Tomsk, Russia.

Ussov W. Yu. ORCID: 0000-0002-7352-6068, Maksimova A. S. ORCID: 0000-0002-4871-3283, Sinityn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Karas S. I. ORCID: 0000-0001-6716-856X, Bobrikova E. E. ORCID: 0000-0002-0166-3119, Yaroshevsky S. P. ORCID: 0000-0003-3759-903X, Belichenko O. I. ORCID: 0000-0003-4117-9265, Fedotov N. M. ORCID: 0000-0001-6154-5037.

**Received:** 22.10.2019 **Revision Received:** 04.11.2019 **Accepted:** 18.11.2019

**For citation:** Ussov W. Yu., Maksimova A. S., Sinityn V. E., Karas S. I., Bobrikova E. E., Yaroshevsky S. P., Belichenko O. I., Fedotov N. M. Gradient of luminal narrowing of internal carotid artery on atherosclerotic plaque as risk factor for cerebral ischemic damage. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):62–69. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-62-69

Атеросклеротические распространенные прогрессирующие поражения артерий — ветвей аорты составляют сегодня, несмотря на некоторое незначительное снижение, основную причину смертности в России и других странах [1]. В частности, церебральный инсульт, обусловленный атеросклеротическими поражениями сонных артерий, обходится ежегодно только России в прямые и косвенные потери более чем в 300 млрд рублей, что сравнимо с бюджетами здравоохранения в целом [2]. В то же время при своевременном раннем выявлении атеросклеротического стенозирования коррекция его с помощью эндоваскулярных технологий в состоянии вернуть прогноз жизни и трудоспособности как минимум на средне-популяционный уровень [3, 4]. Поэтому поиск наиболее диагностически и прогностически значимых характеристик сужения гемодинамического просвета артерий головного мозга сохраняет сегодня свою не только научную, но в первую очередь социально-экономическую актуальность [3, 5].

Современные методы количественной оценки тяжести стенозирующего атеросклероза каротидных и коронарных артерий, как правило, основаны на расчете сложных функциональных индексов, таких, как перфузионный резерв или фракционный резерв кровотока [6, 7], гидродинамических кривых “стеноз-поток” [8], или же — наоборот — на простом геометрическом соотношении площадей или диаметров сосуда в месте стеноза и на уровне нормального просвета [5, 9], без учета расстояния между ними.

Кровь представляет из себя не-ньютоновскую жидкость с показателями вязкости и другими реологическими параметрами, заметно зависящими от скорости потока и степени его ламинарности или турбу-

лентности, геометрии просвета сосуда [10]. Для случая не-ньютоновской жидкости в протяженном эластичном сосуде с переменным по времени давлением на входе, величина сопротивления на стенозе и вероятность возникновения на нем зон турбулентности и отрыва потока зависят не только от степени стенотического сужения просвета сосуда, но и от того, насколько резко по ходу осевой линии просвета этот стеноз возникает — внезапно “ступенькообразно”, или же постепенно суживает просвет артерии [10–12], в частности от величины  $\{dS_{\text{просвет}}/dx\}$ , представляющей собой, по определению, градиент гемодинамического просвета. На стандартных цифровых аксиальных и реконструированных изображениях сонных артерий при магнитно-резонансной ангиографии (МРА) возможно оценить без технических затруднений распределение показателя  $\{dS_{\text{просвет}}/dx\}$  по ходу сосуда и на стенозе. Тем не менее ранее в клинических условиях этот показатель не изучался. В значительной степени такое положение обусловлено психологической ригидностью медицинского персонала различного уровня ангиохирургических и кардиохирургических отделений, как правило ограничивающихся в оценке показаний к каротидной эндартерэктомии величинами % стеноза по European carotid surgery trial (ECST) [13–15], что подчеркивает целесообразность и необходимость использования для обработки данных лучевой диагностики удаленных сетевых оператор-независимых технологий [16]. Эффективность обработки результатов МРА и определения критического характера стенозирования значительно возрастает при использовании удаленной обработки результатов с помощью высокопроизводительных специализированных вычислительных средств и алгоритмов, с передачей данных в стандар-

тизированных рентгенорадиологических высококонтрастных форматах DICOM или SPM [17-19].

На основе комплексного подхода, сочетающего использование гидродинамически обоснованных показателей сужения артерий и методов вычислительной обработки данных ангиографических исследований рационально предложить для оценки гемодинамической значимости стеноза показатель градиента сужения просвета на бляшке (ГСП), определяемый как отношение дефицита площади просвета артерии на уровне максимального стеноза к расстоянию между уровнем стеноза и проксимальным к нему уровнем нормального просвета. Очевидно, что ГСП представляет собой среднюю величину  $\{dS_{\text{просвет}}/dx\}$  на участке от границы нестенозированной артерии до уровня максимального стеноза. Очевидно также, что такой показатель будет представлять практический интерес только в случае устойчивой взаимосвязи с повреждением стенозозависимого органа-мишени, или с риском такого повреждения.

Поэтому целью настоящего исследования было изучить клиническое значение показателя ГСП при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии (ВСА) как фактора риска ишемического повреждения головного мозга у пациентов с распространенным атеросклерозом аорты и ее ветвей, при расчете ГСП средствами удаленной обработки время-пролетной МРА, с использованием сетевой передачи исходных данных МРА и результатов расчетов.

### Материал и методы

Было обследовано 25 пациентов с распространенным атеросклерозом, с вовлечением в том числе артерий дуги аорты и бассейнов сонных артерий, и с стенозированием ВСА >50% по ECST, односторонним (n=22) или двусторонним (n=3). Средний возраст составил  $59,2 \pm 5,7$  лет, среди пациентов было 18 мужчин и 7 женщин. 7 ранее перенесли острый инфаркт миокарда, признаков сердечной недостаточности тяжестью более 1 ст. по NYHA не было ни у кого. Ни у кого из пациентов не было признаков нарушений свертывания крови, злокачественных новообразований, или перенесенных тяжелых травматических повреждений. Также было обследовано и 11 лиц без диагностированных стенозов ВСА (7 мужчин, 4 женщины, средний возраст  $57,5 \pm 4,8$  лет), у которых исследование проводилось в связи с подозрением (не подтвердившимся) на атеросклеротическое поражение сонных артерий, составивших контрольную группу. Критерием включения в исследование было наличие распространенного атеросклероза, и в то же время — отсутствие сопутствующей онкологической патологии, болезней крови, перенесенных в прошлом травматических повреждений головного мозга и шейного отдела. На у кого из пациентов не отмеча-

лось артериальной гипертензии с повышением артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт.ст. Исключались также пациенты с мерцательной аритмией, как пароксизмальной, так и постоянной. Кроме того, ни у кого из пациентов не было симптомов сердечной недостаточности, а толерантность к физической нагрузке у всех составляла 50 Вт и больше. Хотя исследование не включало в себя каких-либо дополнительных к обычному клиническому исследованию воздействий на пациента, ограничиваясь лишь предложенными новыми методами обработки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРА, все пациенты были о нем полностью информированы, в том числе с ознакомлением и оформлением информированного согласия, одобренного Этическим комитетом НИИ кардиологии.

Указанные 25 пациентов с распространенным атеросклерозом, были распределены по результатам МРТ головного мозга на группу 1 (12 пациентов) — без визуальных МРТ-признаков ишемического повреждения мозга в бассейне ВСА, и группу 2 (13 пациентов) — с МРТ признаками ишемического повреждения в бассейне средней мозговой артерии с одной стороны или двусторонними.

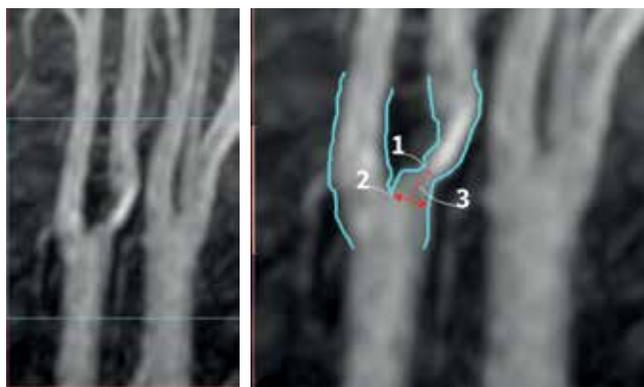
Всем пациентам было проведено комплексное МРТ и МРА исследование, включавшее в первую очередь время-пролетную МРА артерий головного мозга, с реконструкцией трехмерной анатомической картины церебральных артерий от уровня седьмого шейного позвонка до теменных отделов головного мозга. Толщина исходных томосрезов МРА, по которым осуществлялась реконструкция, составила 0,8-1 мм.

**Использованные показатели МРА.** По данным МРА исследования сонных артерий и артерий головного мозга во время-пролетном режиме определялись следующие показатели:

- поперечник (диаметр) просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза, мм;
- площадь просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза,  $S_{\text{стеноз}}$ , мм<sup>2</sup>;
- поперечник (диаметр) просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном несуженном уровне, мм;
- площадь просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном не-суженном уровне, мм<sup>2</sup>;
- расстояние  $D_{\text{норма-стеноз}}$ , по ходу средней линии ВСА, от уровня нормального просвета до уровня стеноза, мм.

Степень стеноза ВСА, в %, как отношение величины разности истинного просвета и должного на уровне стеноза, к должному (несуженному), рассчитывалась по методике ECST [5, 7, 8].

Предложенный нами показатель ГСП рассчитывался первоначально двумя методами. Первым — как отношением % стеноза ВСА к расстоянию между



**Рис. 1 (А, Б).** Порядок расчета показателя градиента сужения просвета (ГСП) артерии на уровне атеросклеротического стеноза, по данным МР-ангиографического исследования.

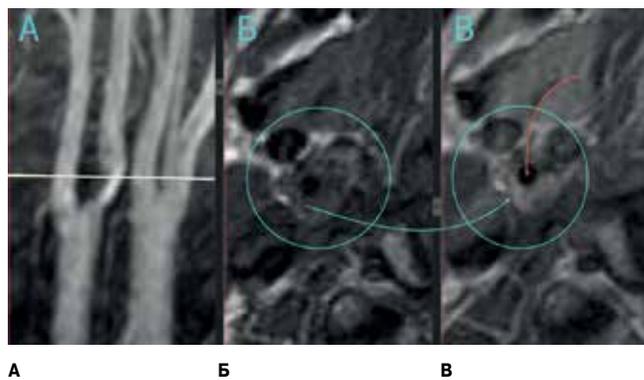
**Примечание:** на рис. **1А** — картина МРА сонных артерий пациента Л., 63 лет, с атеросклеротическим стенозом правосторонней внутренней сонной артерии, в левой косой проекции, так, что правая общая сонная артерия (ОСА) и ее ветви — спереди, а левосторонняя — сзади. Хорошо виден стеноз правосторонней ВСА, расположенный на 5-6 мм дистальнее бифуркации ОСА. Область бляшки, по которой непосредственно производится расчет индекса ГСП выделена бирюзовым квадратом на рис. **1А**, и крупно представлена на рис. **1Б**. Контур гемодинамического просвета ОСА перед бифуркацией, отходящие от нее ВСА (с бляшкой) и НСА выделены бирюзовым маркером. На рис. **1Б** сечение ВСА на месте наиболее выраженного стеноза отмечено маркером 1, на нем определялась площадь просвета артерии на уровне стеноза  $S_{\text{стеноз}}$ . Маркер 2 — сечение на уровне нормального нестенозированного участка, ближайшее к уровню стеноза, на котором определялась площадь просвета артерии на нестенозированном уровне —  $S_{\text{норма}}$ . Маркер 3 — расстояние  $D_{\text{норма-стеноз}}$  по ходу средней линии ВСА, от уровня нормального просвета до уровня стеноза. Тогда, по определению ГСП =  $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , мм<sup>2</sup>/мм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ближайшим к стенозу несуженным участком и местом максимального сужения. И вторым методом — как отношение разности площадей поперечника ВСА на стенозе и ближайшем проксимальном нестенозированном уровне к расстоянию между ними:

$$ГСП = \{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}, \text{ мм}^2/\text{мм}.$$

Картина МРА и принцип измерения параметров  $S_{\text{норма}}$ ,  $S_{\text{стеноз}}$ , и  $D_{\text{норма-стеноз}}$  для расчета показателя ГСП представлены на рисунке 1. Эти два способа расчета сравнивались между собой на предмет лучшего разделения групп 1 и 2.

МРТ исследование головного мозга проводилось в T1-, T2-взвешенных режимах, а также в режиме протонной плотности и flair-взвешенном. Во всех случаях были получены срезы в аксиальных (параллельно плоскости основания черепа), фронтальных и сагиттальных срезах. Параметры исследования составляли, соответственно: T1-взв.МРТ: TR = 450-600 мс, TE = 15 мс, толщина среза 4 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256x256 вокселей, при этом размер вокселя составлял, соответственно 0,3x0,3x4 мм. T2-взв.МРТ: TR = 2500-3500 мс, TE = 100 мс, толщина среза также 5 мм. Во всех случаях оценивалось наличие очагов ишемического повреждения головного мозга в области бассейнов средней



**Рис. 2 (А, Б, В).** Картина парамагнитного контрастного усиления на уровне атеросклеротического поражения (атеросклеротической бляшки), создающего стеноз ВСА.

**Примечание:** на рис. **2А** — на МРА отмечен (белый поперечник) уровень томосреза сонных артерий, на котором визуализировалась атеросклеротическая бляшка в T1-, и T2- взвешенном режиме, до и после парамагнитного контрастного усиления. На рис. **2Б** — картина томосреза атеросклеротической бляшки правосторонней ВСА на отмеченном (рис. **2А**) уровне до проведения ПМКУ. Область бляшки выделена бирюзовым кругом. На рис. **2В** — картина на том же уровне спустя 5-7 мин после проведения ПМКУ. Хорошо видно интенсивное накопление контраста-парамагнетика в толще бляшки. Сравнение между картиной до и после ПМКУ указано бирюзовой стрелкой. Красная стрелка на рис. **2В** обозначает просвет ВСА. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(СМА) или передней (ПМА) мозговой артерии. Все МРТ исследования были проведены в данной работе на томографе Toshiba Titan Vantage (1,5 Т).

У 15 пациентов, кроме того, было выполнено МРТ исследование сосудистой стенки и атеросклеротических каротидных бляшек с парамагнитным контрастным усилением [4]. В частности выполнялась T2- и T1- взвешенная спин-эхо МРТ (T2-ВИ и T1-ВИ) области бифуркации сонных артерий, срезами по 1-3 мм, в аксиальной плоскости — перпендикулярно ходу общей сонной артерии перед бифуркацией ее на наружную (НСА) и ВСА, как представлено на рисунке 2. Параметры исследований составляли соответственно: T1-ВИ: TR = 600-750 мс, TE = 10 мс, толщина среза 1-2 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256x256 элемента изображения, при этом размер элемента составлял, соответственно 0,2x0,2x2 мм. Исследование повторялось дважды — до введения препарата и спустя 5-7 мин после болюсной внутривенной инъекции парамагнитного контрастного средства (ПМКС) в дозировке из расчета 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела. Для участков стенозирования ВСА атеросклеротической бляшкой наряду с детально представленными выше расчетами, для оценки изменений T1-взв. МРТ сонных артерий в результате введения контрастного препарата — парамагнетика во всех случаях рассчитывался индекс усиления изображения, как отношение интенсивности изображения T1-взв. МРТ после введения парамагнетика, к исходной, до введения контраста.

Таблица 1

Показатели тяжести стенозирования и гемодинамического профиля ВСА у пациентов групп 1 и 2

Показатель	Группа 1	Группа 2
Диаметр просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза, мм	1,05±0,18	1,14±0,16 p>0,05
Площадь просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза, $S_{\text{стеноз}}$ , мм <sup>2</sup>	1,17±0,35	1,27±0,32 p>0,05
Диаметр просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном несуженном уровне, мм	4,31±0,32	4,95±0,27, p>0,05
Площадь просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном не-суженном уровне, мм <sup>2</sup>	15,48±2,51	19,98±2,25 p>0,05
Степень стеноза ВСА, в %, по методике ECST	74,92±4,23	77,77±2,40 p>0,05
Степень стеноза ВСА, по Alexandrov AV [8], как $(S_{\text{стеноз}} / S_{\text{норма}}) \times 100\%$	91,54±2,29	93,95±1,19 p>0,05
Расстояние $D_{\text{норма-стеноз}}$ , по ходу средней линии ВСА, от уровня нормального просвета до уровня стеноза, мм	6,33±0,82	4,58±0,61 p>0,05
Градиент сужения просвета артерии, метод 1, как $(\% \text{ стеноза}) / D_{\text{норма-стеноз}}$ , %/мм	16,91±1,86	23,77±2,19 p<0,05
Градиент сужения просвета — метод 2, как $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , мм <sup>2</sup> /мм	2,48±0,42	4,60±0,51 p<0,02

**Примечание:** представлены как средние ± ошибка среднего. Показатель достоверности различия p — для сравнения групп 1 и 2.

**Сокращения:** ВСА — внутренняя сонная артерия, ECST — European Carotid Surgery Trial.

Во всех случаях обработка результатов МРА и расчет вновь предложенных нами показателей стенозирования проводилась удаленно на высокопроизводительной рабочей станции Aquarius под управлением ОС AltLinux, с использованием адаптированных пакетов программного обеспечения “RadiAnt V.5.0” (Medixant Co., Poznan, Polska) и “Гамма Мультивокс Д2” (ГаммаМед, Москва). Передача данных томограмм и ангиограмм пациентов в формате DICOM, с 128-битным шифрованием во избежание несанкционированного доступа к персональным данным проводилась через сеть Интернет по протоколу ftp. При этом в каждом случае хронометрировалось время, затраченное на пересылку и обработку данных и получение окончательного заключения.

Статистический анализ различия групп проводился с использованием непараметрических (Манна-Уитни) критериев с использованием пакета обработки данных Origin 6.1 (OriginLab Co., Texas).

Исследование выполнено при поддержке Гранта РФФИ № 19-013-00231.

**Результаты**

При хронометрии полного времени передачи и обработки данных и получения результатов, считая от момента окончания собственно исследования — начала передачи данных на удаленный сервер, во всех случаях при использовании формата DICOM оно не превышало 8,5 мин, составляя в среднем  $6,2 \pm 1,5$  мин, при немедленной во всех случаях реакции оператора.

У 11 контрольных лиц без значимых клинических проявлений атеросклероза, и с отсутствующим визуально и при расчете по методике ECST заметным

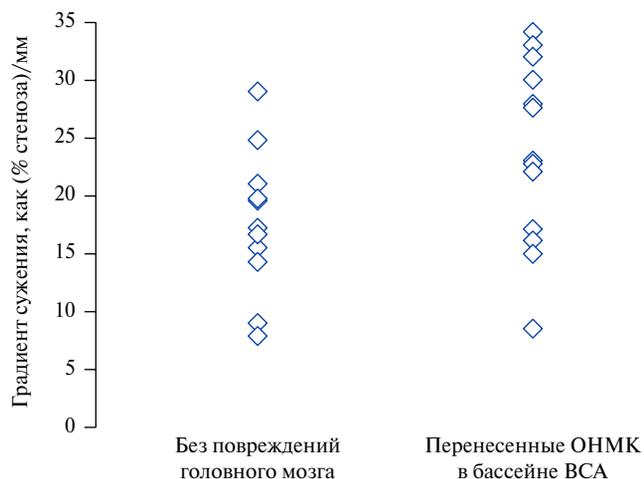
стенозом ВСА, показатель ГСП составил для проксимального участка ВСА от уровня бифуркации общей сонной артерии на протяжении ближайших 2-3 см величины менее  $0,75 \text{ мм}^2/\text{мм}$ .

Данные исследованных показателей, в соответствии с групповым разбиением, представлены в таблице 1.

Подчеркнем, что, как видно из таблицы 1, группы пациентов не различались достоверно по величине % стеноза по диаметру при расчете по методике ECST ( $p>0,05$ ), перекрещиваясь между собой полностью. Группы также не различались по величинам площади просвета ВСА на уровне стеноза, и на уровне нормального нестенозированного участка артерии ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

При расчете градиента сужения просвет ВСА по методу 1 в единицах (% стеноза)/мм, группа 2 из лиц с ишемическим повреждением мозга имела достоверно большую величину этого показателя. Однако, как можно видеть на рисунке 3, межгрупповой перекрест областей значений показателя (% стеноза)/мм был значителен, и трудно говорить об использовании величины градиента сужения просвета при расчете в единицах (% стеноза)/мм для практического разделения групп 1 и 2 с диагностическими и прогностическими целями.

При расчете же показателя ГСП ВСА по методу 2, как  $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , в единицах мм<sup>2</sup>/мм, по их величинам группы различались наиболее достоверно. Средние величины ГСП соответственно, в группе 2 (пациенты с ишемическими очаговыми повреждениями мозга) были почти вдвое выше, чем в группе 1 (табл. 1).



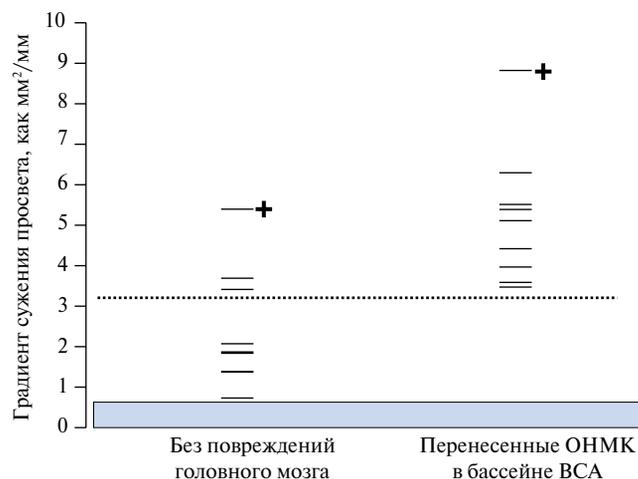
**Рис. 3.** Показатели градиента сужения просвета ВСА у пациентов с атеросклеротическими гемодинамически значимыми бляшками и отсутствием или наличием перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), при оценке по методу 1 как (% стеноза/мм).

Из рисунка 4 можно видеть, что 12 из 13 пациентов группы 2 имели ГСП  $>3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$ , а 9 из 12 из группы 1 — ГСП  $<3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$ . Таким образом чувствительность при использовании критерия превышения пограничного значения ГСП  $>3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$  для прогнозирования наличия у пациента очаговых повреждений головного мозга составила 92,3%, специфичность 75%, а диагностическая точность 84%. Такие же результаты дает и ROC-анализ этих данных.

Весьма высокие, критические значения показателя ГСП отмечались в отдельных трех случаях и в группе 1, в частности, наибольшая величина составила  $5,5 \text{ мм}^2/\text{мм}$ , заведомо больше, чем у большинства пациентов группы 2 (рис. 4). Максимальное значение индекса ГСП в группе 2 составило  $8,6 \text{ мм}^2/\text{мм}$ . От ангиохирургического лечения (выполнения каротидной эндартерэктомии) оба этих обследованных (пациент — группа 1 и пациентка — группа 2) отказались по субъективно-личностным причинам. При этом представляет особую важность тот клинический факт, что в дальнейшем именно у этих двух пациентов — лиц с наибольшими величинами ГСП в каждой из двух групп — в течение последующего полугодия случился летальный ишемический инсульт, сопровождавшийся геморрагиями в стенку ВСА в области создававшей критический высокоградиентный стеноз бляшки.

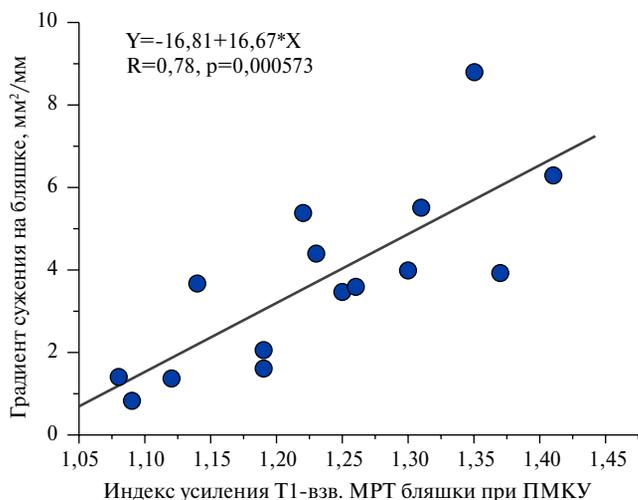
Показатель ГСП не коррелировал значимо с другими показателями стеноза ВСА — ни с величиной площади просвета артерии в месте максимального стеноза, ни с % стеноза ВСА по методике ECST.

Оказалось, однако, что показатель ГСП и индекс усиления Т1-взв. МРТ бляшки при парамагнитном контрастном усилении ПМКУ (этот индекс характеризует степень васкуляризации бляшки) достаточно сильно и достоверно коррелировали между собой —



**Рис. 4.** Показатели ГСП ВСА у пациентов с атеросклеротическими гемодинамически значимыми бляшками и отсутствием или наличием перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), при оценке по методу 2 как ( $\text{мм}^2/\text{мм}$ ).

**Примечание:** серым протяженным прямоугольником в нижней части рисунка, в пределах от 0 до  $0,75 \text{ мм}^2/\text{мм}$  по оси ординат, отмечена область нормальных значений этого показателя у лиц без стенозов сонных артерий. Пунктирной линией — значение наилучшего разделения групп 1 и 2 по показателю ГСП, составившее  $3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$ .



**Рис. 5.** Взаимосвязь степени васкуляризации атеросклеротической бляшки, оцениваемой по степени усиления Т1-взв. МРТ при ПМКУ и показателя ГСП ВСА.

**Примечание:** по оси абсцисс — индекс усиления Т1-взв. МРТ бляшки, как отношение интенсивности Т1-взв. МРТ после ПМКУ, к исходной, до введения контраста; по оси ординат — ГСП, в единицах  $\text{мм}^2/\text{мм}$ .

как видно из рисунка 5). Фактически, оказывается, что эти два показателя, характеризующие степень риска бляшки в отношении развития повреждения стеноз-зависимого бассейна, связаны между собой, статистически, и, видимо, патофизиологически.

### Обсуждение

Современные технологии клинического лечения атеросклероза и связанных с ним осложнений практически полностью нацелены на раннее выявление

гемодинамически значимых бляшек в часто поражаемых атеросклерозом бассейнах и их хирургическое или эндоваскулярное устранение [3, 4]. Такой практически устоявшийся подход требует как можно более раннего и достоверного выявления атеросклеротических бляшек, требующих хирургической коррекции. Одним из наиболее часто поражаемых при атеросклерозе артериальных сосудистых бассейнов является каротидный, а вызываемые атеросклеротическими поражениями сонных артерий ишемические повреждения мозга составляют в большинстве индустриальных стран важнейшую социально-экономическую проблему [2]. Однако, парадоксальным образом, уже на протяжении более чем 20 лет, после проведения масштабных исследований North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [7] и ECST [8] основным показателем тяжести стеноза является % уменьшения диаметра просвета сосуда на стенозе. В качестве альтернативы такому подходу предлагалось использование степени уменьшения не диаметра, а площади просвета ВСА на стенозе [8], однако, при некоторых преимуществах последнего, эти методы расчета отличаются слабо [9].

Важным альтернативным патофизиологически обоснованным подходом к оценке степени риска бляшки стало использование деталей структуры бляшки и в частности степени ее васкуляризации, оцениваемой при МРТ [5] или ультразвуковом [20] исследовании с контрастным усилением ПМКС. Однако эти технологии в повседневной реализации все же далеко не просты, поскольку требуют введения экономически небезразличных контрастных препаратов и тщательного использования специализированных протоколов, затрат времени, что заметно сдерживает их широкое применение.

В то же время в гемодинамических модельных исследованиях хорошо и теперь уже достаточно давно доказано [10, 11], что к формированию турбулентностей и микроэмболов в бассейнах крупных артерий, и в первую очередь — сонных, приводит резкий ступенькообразный характер бляшки, на которой происходит срыв ламинарного до того потока в турбулентность. Однако адекватной характеристики этому патологическому фактору в практику лучевых исследований кровотока до сих пор не введено. Фактически предложенный нами здесь подход пытается закрыть эту нишу. Показатель ГСП как раз характеризует быстроту нарастания сужения просвета от нормы к максимуму стеноза, по ходу сосуда. В практическом аспекте оказалось, что прогностически и диагностически полезней характеризовать этот показатель в единицах абсолютной (метод 2), а не относительной (метод 1) величины площади просвета артерии, т.е. в единицах ( $\text{мм}^2/\text{мм}$ ).

Биологически и клинически весьма важно, что показатель ГСП на каротидной бляшке, как оказа-

лось, коррелирует со степенью васкуляризации этой бляшки, оцениваемой независимым методом МРТ стенки ВСА и бляшки с контрастным усилением ПМКС (рис. 5). Традиционно роли патологического формирования микрососудов в толще атеросклеротических бляшек придается вторичное значение, по сравнению с нарушениями липидного гомеостаза [1, 2, 4]. Однако в последнее время неоднократно показано, что гипертрофические бляшки как правило прогностически более опасны в отношении развития острых нарушений мозгового кровообращения [4, 20]. Высокая, рискованная степень васкуляризации с индексом усиления при парамагнитном контрастном усилении выше 1,20 в нашем случае сочеталась с патологическими рискованными значениями индекса ГСП, превышавшими 3,5-4,0  $\text{мм}^2/\text{мм}$ . (рис. 5). Это дает основания надеяться на практическое использование индекса ГСП как суррогатного заменителя индексов васкуляризации бляшки, намного более трудоемких в определении. Их взаимосвязь на большем статистическом материале изучается и в ближайшей перспективе должна быть более детально оценена и доказана (или опровергнута). Однако выглядит весьма вероятным предположение о том, что нарастание градиентности бляшки является одним из механизмов, через который реализуется риск повреждения перфузируемого такой артерией полушария головного мозга, в первую очередь в бассейнах кровоснабжения СМА.

Сетевой характер обработки данных и расчета вновь предложенного индекса в нашем случае был не данью современной моде “всеобщей цифровизации и сетевизации”, а вызван тем не особенно радостным фактом, что модельно-ориентированная и сложная обработка данных ангиографических исследований с получением гидродинамически обоснованных показателей, таких как напряжение сосудистой стенки [13], геометрические показатели стеноза [10], и другие, непосредственно на рабочих местах лучевыми диагностами практически не используется, несмотря на колоссальный прогресс вычислительных средств, и на практике сводится по-прежнему лишь к расчету степени стеноза как соотношения диаметров, или в лучшем случае площадей просвета, на месте стеноза и нестенозированного участка артерии [8]. В нашем случае расчет оказавшегося вполне информативным показателя градиента сужения просвета артерии осуществлялся на удаленной специализированной ЭВМ вполне успешно, без напряжения персонала и с быстрым последующим использованием данных. Это укрепляет ранее сформулированную концепцию [4] о целесообразности системного удаленного подхода и создании в высокопрофессиональных и специализированных клиниках и исследовательских учреждениях центров вычислительной обработки визуальной диагностической информа-

ции, или, во всяком случае, сочетании такого централизованного и распределенного подходов.

Этот подход к информатизации МРА и других ангиографических исследований может оказаться тем существеннее, что высокая величина показателя градиента сужения просвета на атеросклеротической бляшке может быть значимым фактором прогноза повреждения стеноз-зависимого органа и для случая коронарных артерий, и для случая атеросклероза артерий нижних конечностей, а поэтому потребует в ближайшей перспективе обработки еще больших массивов данных. Тем более, что простая экстраполяция результатов нашего исследования сонных артерий на другие бассейны неуместна и каждая органная локализация, каждый артериальный сосудистый бассейн требуют независимого исследования и конкретизации патологических значений индекса ГСП. Тем не менее для случая стенозирующего атеросклероза сонных артерий расчет показателя ГСП целесообразен уже теперь, в первую очередь с целью лучшей

оценки степени риска выявленного стеноза для развития нарушений кровообращения головного мозга.

### Заключение

Предложенный показатель гемодинамической тяжести атеросклеротического стенозирования артерии ГСП, рассчитываемый по данным МРА, как  $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , в единицах  $\text{мм}^2/\text{мм}$ , является независимым, информативным и прогностически важным при каротидном атеросклерозе и требует дальнейшего расширенного изучения и детализации.

При использовании сетевых и распределенных методов обработки данных МРА обеспечивается надежное получение диагностически и прогностически важной дополнительной информации о характере атеросклеротического стенозирующего поражения артерий.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Sedykh DYU, Kazantsev AH, Tarasov RS, et al. Predictors of progressive multifocal atherosclerosis in patients underwent myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2019;59(5):36-44. (In Russ.) Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., и др. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2019;59(5):36-44. doi:10.18087/cardio.2019.5.10257.
- Balanova YuA, Kontsevaya AV, Imaeva AE, et al. Economic losses due to low involvement of patients with cardiovascular pathology to hypolidaemic therapy, in Russian Federation. *Ratsionalnaya terapiya v kardiologii*. 2018;14(5):716-24. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э., Карпов О.И., Худяков М.Б. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):716-24. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724.
- Sinityn VE, Ternovoy SK, Ustyuzhanin DV, et al. Dignostic value of CT-coronarography in detection of hemodynamically significant stenoses of coronary arteries. *Kardiologiya*. 2008;48(1):9-14. (In Russ.) Синицын В.Е., Терновой С.К., Устюжанин Д.В., и др. Диагностическое значение КТ-ангиографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. *Кардиология*. 2008;48(1):9-14.
- Bobrikova EE, Maksimova AS, Plotnikova MP, et al. Complex magnetic resonance tomographic study of carotid arteries and brain in screening of high risc carotid stenoses. *Sib. Med. Journal*. 2015;30(4):49-56. (In Russ.) Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Плотников М.П., и др. Комплексное магнитно-резонансное томографическое исследование сонных артерий и головного мозга в скрининге каротидных стенозов высокого риска. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(4):49-56.
- Saxena A, Ng EYK, Lim ST. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed Eng Online*. 2019;18(1):66-73. doi:10.1186/s12938-019-0685-7.
- Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(3):285-96. doi:10.21037/qims.2016.05.03.
- Brinjikji W, Huston J, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*. 2016;124(1):27-42. doi:10.3171/2015.1.JNS142452.
- Alexandrov AV. Ultrasound and angiography in the selection of patients for carotid endarterectomy. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5(2):141-7.
- Muscari A, Bonfiglioli A, Magalotti D, et al. Prognostic significance of carotid and vertebral ultrasound in ischemic stroke patients. *Brain Behav*. 2016;6(6):e00475. doi:10.1002/brb3.475.
- Levtov VA, Regirer SA, Shadrina NK. Rhology of the blood. *M. Medisina Publ*. 1982. 270 P. (In Russ.) Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 270 с.
- Purinya BA, Kasyanov VA. Biomechanics of large blood vessels of man. *Riga: Zinatne Publ.*, 1980. 260 P. (In Russ.) Пурина Б.А., Касьянов В.А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне, 1980. 260 с.
- Pedly T. Haemodynamic of large blood vessels. *Moscow. Mir Publ.Vo.*, 1983. 400 P. (In Russ.) Педли Т. Гемодинамика крупных кровеносных сосудов. М.: Мир, 1983. 400 с.
- Pavlova OE, Ivanov DV, Gramakova AA, et al. Haemodynamic and mechanic behaviour of bifurcation of the carotid artery with pathologic kinking. *Izv. Saratov Univ. 2010;10(Ser. Mathematics-Mechanics-Informatics)* (2):66-81. (In Russ.) Павлова О.Е., Иванов Д.В., Грамакова А.А., Морозов К.М., Суслов И.И. Гемодинамика и механическое поведение бифуркации сонной артерии с патологической извитостью. *Изв. Саратов. ун-та*. 2010;10(Сер. Математика. Механика. Информатика) (2):66-81.
- Dharmarajah B, Thapar A, Salem J, et al. Impact of risk scoring on decision-making in symptomatic moderate carotid atherosclerosis. *Br J Surg*. 2014;101(5):475-80. doi:10.1002/bjs.9461.
- Hosoda K. The Significance of Cerebral Hemodynamics Imaging in Carotid Endarterectomy: A Brief Review. *Neurol.Med. Chir. (Tokyo)*. 2015;55:782-8. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0090.
- Zadneprovskij VF, Talalae AA, Tishchenko IP, et al. Software-hardware complex of high efficient processing of images of medical and industrial application. *Informatsionnye tehnologii i vychislitelnye sistemy*. 2014;(1):61-72. (In Russ.) Заднепровский В.Ф., Талалаев А.А., Тищенко И.П., и др. Программно-инструментальный комплекс высокопроизводительной обработки изображений медицинского и промышленного назначения. *Информационные технологии и вычислительные системы*. 2014;(1):61-72.
- Karmazikov YuV, Fainberg EM. Studies of processes of receiving and analysis of digital medical images in hardware-software complexes employed for diagnosis and treatment of various diseases. *Technologii priborostroeniya*. 2004;(3):55-61. (In Russ.) Кармазиков Ю.В., Файнберг Е.М. Исследования процессов приема и анализа цифровых медицинских изображений в аппаратно-программных комплексах, используемых для диагностики и лечения различных заболеваний. *Технологии приборостроения*. 2004;(3):55-61.
- Ilyasova NYu. Systems for computer analysis of geometric characteristics of diagnostic images of blood vessels. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoi Akademii nauk*. 2014;16(4):54-62. (In Russ.) Ильасова Н.Ю. Системы компьютерного анализа геометрических характеристик диагностических изображений кровеносных сосудов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014;16(4):54-62.
- Matkevich EI, Sinityn VE, Ivanov IV. Educational Internet resources for radiologists. *Medisinskaya radiologiya I radiatsionnaya bezopastnost*. 2019;64(1):58-66. (In Russ.) Маткевич Е.И., Синицын В.Е., Иванов И.В. Образовательные интернет-ресурсы для подготовки врачей-рентгенологов. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(1):58-66. doi:10.12737/article\_5c55fb57bf93e5.07813488.
- Vetsheva NN, Fisenko EP, Stepanova YuA, et al. Ultrasonic studies with contrast enhancement: terminologic descriptions, technical and methodological aspects. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2016;(4):132-40. (In Russ.) Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация*. 2016;(4):132-40.