

УДК 616.133.3—007—091.8

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТенок ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТИ

*Трисветова Е. Л.<sup>1</sup>, Апинон О. В.<sup>2</sup>, Юдина О. А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Патологическая извитость внутренних сонных артерий протекает бессимптомно или манифестирует острыми расстройствами мозгового кровообращения. Точная распространенность патологии неизвестна, по результатам ультразвукового исследования патологическую извитость внутренних сонных артерий определяют до 50 % случаев. Этиология патологических изменений внутренних сонных артерий обсуждается, у детей и молодых людей выявляют признаки врожденных нарушений, в среднем и пожилом возрасте преобладают атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника. Изучению морфологических характеристик стенок внутренних сонных артерий при патологической извитости у молодых людей посвящена настоящая статья.

**Ключевые слова:** внутренние сонные артерии, патологическая извитость, морфологическая характеристика.

**Введение.** К важным медицинским и социальным проблемам относятся ранняя диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга из-за высокой распространенности и серьезных последствий для качества и прогноза жизни. Одной из причин цереброваскулярной недостаточности, переходящих нарушений мозгового кровообращения, считают патологическую извитость внутренних сонных артерий (ВСА). Нарушения гемодинамики при патологической извитости обусловлены врожденными или приобретенными изменениями конфигурации сосудов, кровоснабжающих головной мозг, с образованием изгибов (кинкинг), перегибов, петель (койлинг), влияющих на кровоток и сопровождающихся предшествующей или сформировавшейся морфологической перестройкой стенки сосуда. Патологическая извитость ВСА в 3 раза чаще встречается при моногенных наследственных нарушениях соединительной ткани по сравнению с показателем в популяции [1]. Ультразвуковая диагностика с доплеровским исследованием позволяет выявлять изменения в строении ВСА, появление турбулентных течений и особенности скоростных характеристик кровотока. Своевременное хирургическое лечение патологически извитых

ВСА является методом, предупреждающим развитие цереброваскулярных заболеваний. К настоящему времени обсуждается роль патологической извитости, причины структурных и гемодинамических изменений во ВСА в развитии острых нарушений мозгового кровообращения.

**Цель работы** — определение структурных морфологических особенностей стенок артерий у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу пластики или протезирования при патологической извитости ВСА.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено по фрагментам ВСА 45 пациентов: 8 мужчин и 37 женщин (средний возраст  $50,76 \pm 13,00$  лет), оперированных в связи с неврологической симптоматикой по поводу патологической извитости артерии. Группу контроля составили 10 случаев при аутопсии с известной причиной смерти без патологической извитости ВСА.

Гистологическую проводку материала осуществляли в автоматическом режиме с использованием гистопроектора карусельного типа Leica TP 1020 по стандартной (спирты—ксилон—парафиновая среда) методике. Материал заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной

3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином по Харту, MSB. Применяли световую микроскопию, фотофиксацию и морфометрию. При световой микроскопии в полученных фрагментах артерий определяли соотношение и толщину слоев стенки, наличие и тип фибромускулярной дисплазии, состояние внутренней эластической мембраны, изменения экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, количества и структуры эластических и коллагеновых волокон меди, наличие признаков атеросклероза, диссекции, степень и тип сужения просвета сосуда.

По результатам морфологического исследования резецированных фрагментов ВСА сформированы четыре группы: 1 – с фибромускулярной дисплазией ( $n = 18$ , 40 %, мужчин 4, женщин 14), средний возраст  $37,1 \pm 8,13$  лет, 2 – с фибромускулярной дисплазией и атеросклерозом ( $n = 11$ , 24,4 %, мужчин 2, женщин 9), средний возраст  $60,9 \pm 5,13$  лет, 3 – с атеросклерозом ( $n = 16$ , 35,6 %, мужчин 2, женщин 14), средний возраст  $59,19 \pm 5,15$  лет, группа контроля – без патологических изменений ( $n = 10$ , мужчин 4, женщин 6), средний возраст  $32,4 \pm 9,11$  лет.

Для иммуногистохимического исследования использовали срезы толщиной 3 мкм, которые монтировали на высокоадгезивные предметные стекла Super Frost Plus. Для нивелирования антиген-маскирующего действия формалиновой фиксации срезы проходили высокотемпературную предобработку в Tris/EDTA буфере для депарафинизации и высокотемпературной демаскировки антител (Dewax and HIER buffer Low pH, Thermo) в микроволновой печи. Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу. В качестве детекционной системы использовали систему UltraVision Quanto (Thermo), время инкубации 30 мин при комнатной температуре. В качестве хромогена применили DAB 3-диаминобензидин тетрагидрохлорид (Thermo), приготовленный непосредственно перед использованием.

Положительное окрашивание диаминобензидином фиксировали в 5 случайных полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Окрашивание оценивали в баллах в цитоплазме мышечных клеток полуколичественно по распространенности в слоях стенки сосуда и интенсивности: негативное окрашивание – 0 баллов, слабой интенсивности – 1 балл, умеренной интенсивности – 2 балла, сильной интенсивности – 3 балла.

Контрастирование ядер осуществляли гематоксилином Майера, далее после обезвоживания срезы заключали в монтирующую среду

на основе полистирола. Для внешнего контроля иммуногистохимической реакции использовали парафиновые блоки тканей, рекомендованные производителем для первичного антитела.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программного обеспечения R, Statistica 10.0 for Windows.

При нормальном распределении количественных признаков рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение и доверительный интервал, в случае распределения признака отличного от нормального в качестве описательных статистик использовали медиану (Me), интерквартильный размах, 25-й и 75-й процентиля, максимальное и минимальное значение. Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна – Уитни ( $U$ -критерий), в случае если количество сравниваемых групп превышало 2, использовался критерий Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным сравнением. В качестве критерия для апостериорных сравнений применялся критерий Данна с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Корреляционные взаимосвязи между признаками вычисляли с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ) для количественных признаков и критерия хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера для номинальных признаков. Уровень значимости устанавливали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исследованные фрагменты ВСА с патологической извитостью в большинстве случаев иссечены у женщин по сравнению с мужчинами 77,8 % против 22,2 %. Фибромускулярная дисплазия выявлена в 29 случаях (64,4 %), в том числе у 23 (51,1 %) женщин, 6 (13,3 %) мужчин (средний возраст пациентов  $46 \pm 14$  лет). Изолированная фибромускулярная дисплазия определена в 40 % случаев (средний возраст пациентов  $37,1 \pm 8,13$  лет) с преобладанием в группе женщин (14 против 4 мужчин). Частота поражения правой и левой сонной артерии не различалась (48,9 % и 51,1 %;  $\chi^2 = 0,02$ ,  $p = 0,8815$ ). Комбинация фибромускулярной дисплазии с атеросклерозом выявлена в 24,4 % случаев у 2 мужчин и 9 женщин. Атеросклеротические изменения ВСА встретили у 27 человек (6 мужчин и 21 женщина, средний возраст  $59,9 \pm 5,1$  лет), изолированный атеросклероз – у 16 человек (4 мужчины и 12 женщин).

В целом в группах 1 и 2 фибромускулярная дисплазия встречалась как интимальный (48,3 %), медиальный (37,9 %) и смешанный (13,8 %) типы преимущественно с циркулярным (86,2 %) поражением сосудов и диссекцией (69 %). В случае изолированной фиброму-

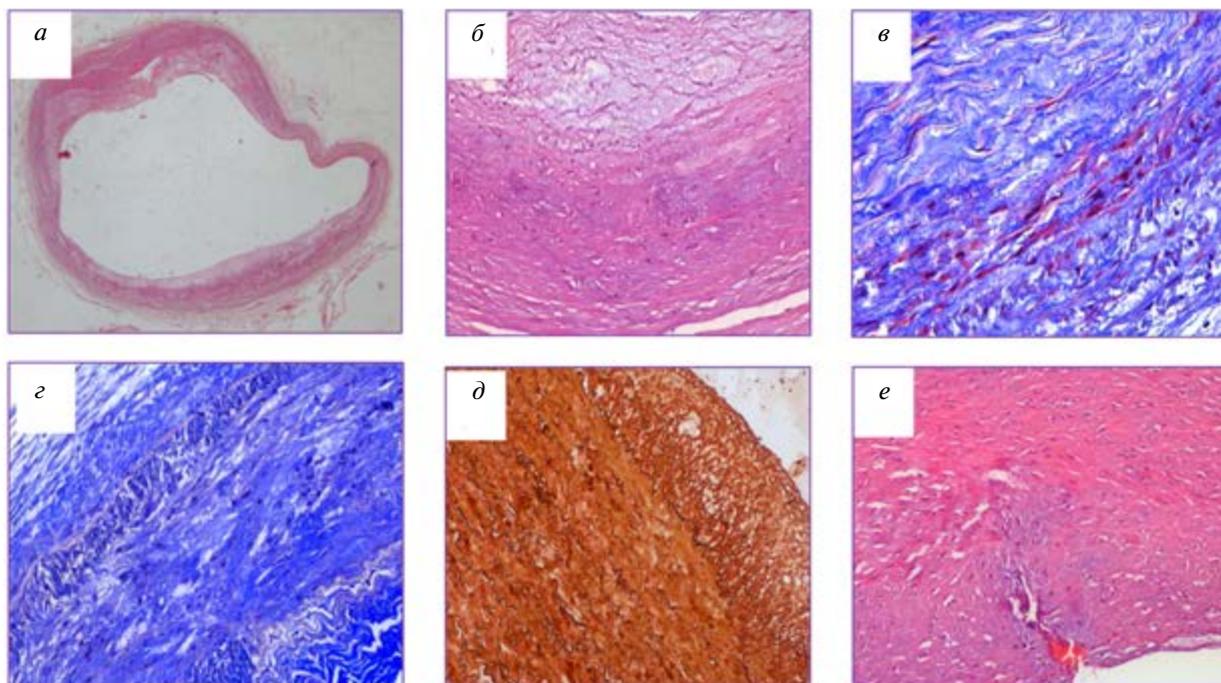
скулярной дисплазии интимальный и медиальный типы встречались одинаково часто (44,4 и 38,9 % соответственно), смешанный тип выявляли редко (16,7 %). Соотношение циркулярного и сегментарного поражения составило 83,3 и 16,7 % ( $\chi^2 = 0,1344$ ,  $p = 0,00025$ ) соответственно, диссекция сосуда выявлена в 72,2 % случаев.

Утолщение интимы с пролиферацией клеток со светлыми удлиненными ядрами и эозинофильной цитоплазмой, располагающихся по всей окружности ВСА, напоминающих по фенотипу гладкомышечные клетки, выявили во всех случаях интимальной фибромускулярной дисплазии циркулярного или сегментарного положения (рисунок 1, а). Увеличенную толщину меди, обусловленную изменениями экстрацеллюлярного матрикса с нарушенным соотношением и/или дезорганизацией волокон и клеток, выявили во всех случаях медиального типа фибромускулярной дисплазии циркулярного или сегментарного характера. Избыток продуктов экстрацеллюлярного матрикса наблюдали во всех образцах группы 1 (рису-

нок 1, б). Базофильное вещество экстрацеллюлярного матрикса с одинаковой частотой выявили только в интима или меди (изолированно) или в обеих оболочках ВСА (33,3, 27,8 и 38,9 % соответственно). Локализация избытка продуктов экстрацеллюлярного матрикса во всех образцах совпадала с типом фибромускулярной дисплазии ВСА.

Изменения в интима и в меди наблюдали во всех образцах группы 1, в 38,9 % случаев встречались очаговые ишемические повреждения гладкомышечных клеток меди (рисунок 1, в). Нарушение ориентации эластических и коллагеновых волокон отметили в 44,4 % при медиальном или смешанном типе фибромускулярной дисплазии (рисунок 1, г, д).

Просвет артерий в большинстве случаев (77,8 %;  $\chi^2 = 9$ ,  $p = 0,0027$ ) не имел сужений, в 22,2 % был сужен не более, чем на 15 % за счет увеличения толщины интимы. Диссекция патологически извитых ВСА с фибромускулярной дисплазией, которая встречалась часто (72,2 %;  $\chi^2 = 5,44$ ,  $p = 0,019$ ), представлена на рисунке 1, е.



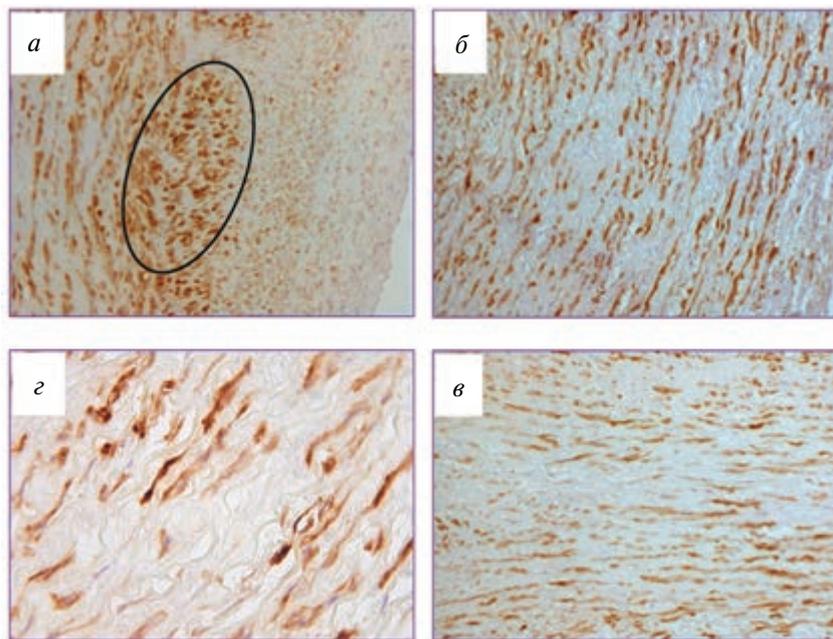
**Рисунок 1 — Микроскопические изменения патологически извитой ВСА при фибромускулярной дисплазии:**

**а** — неравномерная толщина интимы и меди с узловатыми утолщениями (окраска гематоксилин и эозин,  $\times 50$ ); **б** — избыточное накопление продуктов экстрацеллюлярного матрикса между волокнами (окраска гематоксилин и эозин,  $\times 12,5$  и  $\times 100$ ); **в** — очаговое ишемическое повреждение гладкомышечных клеток меди (окраска MSB,  $\times 50$  и  $\times 200$ ); **г** — очаговая дезорганизация коллагеновых волокон в склерозированной меди (окраска MSB,  $\times 100$ ); **д** — очаговый эластолиз в меди (окраска орсеином по Харту,  $\times 100$ ); **е** — зона диссекции гиперплазированной интимы (окраска гематоксилин и эозин,  $\times 100$ )

В большинстве образцов отметили отсутствие миграции *vasa vasorum* из адвентиции в медию (77,8 %;  $\chi^2 = 9$ ,  $p = 0,0027$ ) и нормальный просвет ВСА (77,8 %;  $\chi^2 = 9$ ,  $p = 0,0027$ ).

При иммуногистохимическом исследовании с антителом к кальпонию (маркер мышечных клеток) отметили, что пролиферирующие клетки в интима при интимальной фибромускулярной дисплазии имеют гладкомышечную

дифференцировку (рисунок 2, а). Выявили феномен «выпадения» ядер гладкомышечных клеток в медию при медиальном и смешанном типе, при котором в большинстве случаев наблюдали очаговый (рисунок 2, б, в), а не диффузный (рисунок 2г), характер выпадения ядер (70 %;  $\chi^2 = 68,9$ ,  $p = 0,0012$ ). При этом фокусы «выпадения» ядер гладкомышечных клеток совпадали по локализации с фокусами ишемического повреждения.



**Рисунок 2 – Результаты иммуногистохимического исследования ВСА с фибромускулярной дисплазией (антитело к кальпонию, окраска диаминбензидин):**  
**а** — пролиферация гладкомышечных клеток в интима при интимальном типе ( $\times 200$ );  
**б, в** — очаговое «выпадение» ядер гладкомышечных клеток при медиальном типе фибромускулярной дисплазии ( $\times 100$ ,  $\times 400$ ); **г** — диффузное «выпадение» гладкомышечных клеток при медиальном типе фибромускулярной дисплазии ( $\times 100$ )

В группе 2 (фибромускулярная дисплазия и атеросклероз) накопление липидов выявляли изолированно в интима и на границе с медиальной оболочкой сосуда, при минимальном объеме поражения — в макрофагах. Встречались макрофаги, утратившие ядро, в этом случае липиды свободно располагались между волокнами и кристаллы холестерина в виде ободовыпуклых линз. Очаговые скопления липидов со стороны просвета сосуда имели фиброзную крышку, состоящую из гомогенизированных коллагеновых волокон и фибробластов. Липидные депозиты в интима выявляли значимо часто при циркулярном по сравнению с сегментарным вариантом интимальной фибромускулярной дисплазии (90,9 %;  $\chi^2 = 11,64$ ,  $p = 0,00065$ ).

В случае сочетания фибромускулярной дисплазии с атеросклеротическим повреждением патологически извитой ВСА (группа 2) нарушение ориентации эластических и коллагеновых волокон и накопление избыточного экстрацеллюлярного матрикса в медию определяли практически во всех случаях (90,9 % и 100 % соответственно;  $\chi^2 = 11,64$ ,  $p = 0,00065$  и  $\chi^2 = 13,22$ ,  $p = 0,00003$ ). Избыточный экстрацеллюлярный матрикс одинаково часто находили в интима, медию или одновременно в обеих оболочках ВСА. При исследовании фрагментов ВСА группы 2 отметили, что редко встречались признак в виде «выпадения» ядер гладкомышечных клеток (27,3 %) и миграция *vasa vasorum* из адвентиции в медию.

Атеросклероз с циркулярным и сегментарным отложением липидов в стенке ВСА встречали одинаково часто (54,5 и 45,5 % соответственно), в одном случае выявили нестабильную атеросклеротическую бляшку и тромбоз сосуда. В 54,4 % случаев сужение просвета ВСА достигало 20 %.

Диссекция с избытком продуктов экстрацеллюлярного матрикса в меди и некротическими изменениями волокон и гладкомышечных клеток в группе 2 выявлена в 63,6 % случаев во всех фрагментах с миграцией *vasa vasorum* из адвентиции в медию. Зоны повреждения с некротическими изменениями волокон и гладкомышечных клеток одинаково часто встречали в интиме и меди (54,5 и 36,4 % соответственно;  $\chi^2 = 0,183$ ,  $p = 0,669$ ).

В группе 3 выявили циркулярную и сегментарную локализацию (37,5 и 62,5 % соответственно) атеросклеротического поражения патологически извитых ВСА. При циркулярной локализации атеросклеротического поражения отметили, что минимальная и максимальная толщина стенки ВСА и ее слоев значимо меньше, чем при ее сегментарной локализации.

В 93,75 % случаев наблюдали сужение просвета сосуда (до 50 % диаметра — 87,5 %, более 50 % — 12,5 % случаев) за счет атеросклеротических бляшек. Признаки повреждения фиброзной крышки атеросклеротической бляшки выявили в 25 % ВСА.

В группе 3 атеросклеротическое поражение сосуда сопровождалось диссекцией на границе между интимой и меди в 25 % случаев. Признаков эндотелизации и/или тромбоза с организацией дефекта не выявили.

Состояние экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток и ориентация волокон в стенках ВСА в группе 3 в большинстве образцов (14/16) не имели патоморфологически значимых изменений. Вторичные изменения (кальциноз и оссификация) в стенке патологически извитых ВСА обнаружили в 31,25 % случаев.

По сравнению с образцами контрольной группы во всех случаях патологически извитых ВСА за счет увеличения толщины интимы и меди определяли утолщение стенки сосуда, наиболее выраженное при атеросклеротическом поражении (группа 3) и атеросклеротическом поражении в сочетании с фибромускулярной дисплазией (группа 2).

В группе контроля на поперечном срезе стенок фрагментов ВСА имела равную толщину и пропорциональное соотношение интимы,

меди и адвентиция (1:4:2). Внутренняя оболочка неизменных ВСА представлена одним слоем эндотелиальных клеток, покрывающих тонкий подэндотелиальный слой интимы, содержащий тонкие соединительнотканые волокна и немногочисленные мало специализированные клетки. Агрегированные эластические волокна формировали внутреннюю эластическую мембрану на границе интимы и меди, хорошо заметную при малом увеличении зигзагообразную эозинофильную структуру.

Средняя оболочка состояла преимущественно из гладких миоцитов, между которыми располагались соединительнотканые клетки типа фибробластов, коллагеновые и эластические волокна. Эластические волокна меди на границе сливались с эластическими элементами интимы и адвентиция.

В наружной оболочке выявили рыхлую волокнистую неоформленную соединительную ткань с наличием мелких *vasa vasorum*, в которой волокна располагались косо и продольно.

С развитием визуализирующих методов исследования и их широкого применения часто выявляют патологическую извитость прецеребральных артерий. Превентивная диагностика структурных и гемодинамических особенностей артерий, кровоснабжающих головной мозг, способствует раннему проведению медицинской профилактики осложнений. Клинические исследования показали, что патологическая извитость артерий часто обусловлена старением, артериальной гипертензией, атеросклерозом и другими патологическими состояниями, встречающимися у людей пожилого возраста [2, 3]. Вместе с тем сосудистые изменения характерны для людей молодого возраста с моногенными и многофакторными наследственными нарушениями соединительной ткани (синдром Элерса — Данло, Лойеса — Дитца, патологической извитости артерий, марфаноподобный фенотип и т. п.), фибромускулярной дисплазии артерий [4].

Результаты нашего исследования артерий с патологической извитостью показали в большинстве случаев наличие у людей молодого и среднего возраста фибромускулярной дисплазии артерий с диссекцией или без нее. Изолированную фибромускулярную дисплазию ВСА выявили у людей молодого возраста, в то же время атеросклеротическое поражение артерий — у людей 59 и более лет. Известно, что фибромускулярная дисплазия артерий встречается как самостоятельный синдром (генетиче-

ски опосредованный) либо в структуре наследственных нарушений соединительной ткани. Недавние исследования геномных ассоциаций при фибромускулярной дисплазии показали, что интронный вариант, расположенный в гене регулятора 1 фосфатазы и актина — *PHACTR1*, влияет на транскрипционную активность гена эндотелина-1 (*EDNI*), расположенного на хромосоме 6. Известно, что ген *PHACTR1* участвует в развитии гипертрофии стенок артерий, диссекции сонной артерии, ишемической болезни сердца и мигрени [5, 6].

Признаки дисплазии артериальной стенки с увеличением толщины интимы и меди, нарушенным соотношением и дезорганизацией волокон и клеток, изменением объема экстрацеллюлярного матрикса и неизменным просветом сосуда характерны для случаев фибромускулярной дисплазии изолированной и в сочетании с атеросклерозом. В случае атеро-

склеротического поражения ВСА уменьшается просвет сосуда, отсутствуют изменения экстрацеллюлярного матрикса и дезорганизация его волокон. Нарушения соединительной ткани стенки ВСА при фибромускулярной дисплазии часто по сравнению с атеросклеротическим поражением предрасполагали к диссекции сосуда.

**Заключение.** В результате проведенных исследований выявлено, что среди оперированных по поводу патологической извитости ВСА пациентов с неврологической симптоматикой преобладают женщины с фибромускулярной дисплазией сосуда. Нарушения качества и количества экстрацеллюлярного матрикса и клеток соединительной ткани стенок артерии могут являться причиной патологической извитости ВСА, развития диссекции и гемодинамических нарушений, приводящих к цереброваскулярному дефициту.

#### Список цитированных источников

1. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases / J. P. Welby [et al.] // *Am. J. Neurorad.* — 2019. — Vol. 40, № 10. — P. 1738–1743.
2. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries / V. Aboyans [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2017. — Vol. 39, № 9. — P. 763–816.
3. Патологическая извитость внутренней сонной артерии: клиника, диагностика и хирургическое лечение / А. В. Гавриленко [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* — 2016. — Т. 9, № 1. — С. 29–33.
4. Трисветова, Е. Л. Аномалии артериальных сосудов при наследственных нарушениях соединительной ткани / Е. Л. Трисветова, О. В. Дарчия // *Мед. новости.* — 2019. — Т. 298, № 7. — С. 13–19.
5. Keser, Z. Craniocervical Artery Dissections: A Concise Review for Clinicians / Z. Keser, J. F. Meschia, G. Lanzino // *Mayo Clin. Proc.* — 2022. — Vol. 97, № 4. — P. 777–783.
6. Genomics of Fibromuscular Dysplasia / S. di Monaco [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018; № 19 (5). — P. E1526. DOI: 10.3390/ijms19051526.

## Morphological characteristics of the walls of the internal carotid arteries in pathological tortuosity

*Trisvetova E. L.<sup>1</sup>, Apinon O. V.<sup>2</sup>, Yudina O. A.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State Institution “Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus*

Pathological tortuosity of the internal carotid arteries is asymptomatic or manifests as acute disorders of cerebral circulation. The exact prevalence of the pathology is unknown, according to the results of ultrasound examination, pathological tortuosity of the internal carotid arteries is determined in 40–50 % of cases. The etiology of pathological changes in the internal carotid arteries is discussed. Signs of congenital disorders are found in children and young people, atherosclerotic vascular lesions, arterial

hypertension, and degenerative-dystrophic changes in the cervical spine predominate in middle and old age. This work is devoted to the study of the morphological characteristics of the walls of the internal carotid arteries in pathological tortuosity in young people.

**Keywords:** internal carotid arteries, pathological tortuosity, morphological characteristics.

*Поступила 15.06.2022*