

Прогностическое значение характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования

Н.Р. Тагиева, Р.М. Шахнович, В.М. Миронов, М.В. Ежов, Ю.Г. Матчин, М.Г. Митрошкин, М.С. Сафарова, В.Н. Шитов, М.Я. Руда

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель. Оценить прогностическое значение выявленных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией (ВСУЗИ-ВГ) характеристик атеросклеротических бляшек (АСБ) в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) по данным двухлетнего проспективного наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 80 больных: 40 с ОИМ с подъемом ST – основная группа, в группу сравнения вошли 40 больных с ХИБС с показаниями к коронарографии. После проведения эндоваскулярного лечения инфаркт-связанного поражения у больных с ОИМ и коронарной ангиографии у больных с ХИБС проводилась оценка структуры АСБ во всех основных коронарных артериях методом ВСУЗИ-ВГ.

Результаты. С неблагоприятным прогнозом у больных с острым инфарктом миокарда ассоциировались высокий уровень кальциноза в атеросклеротических бляшках ($>6,7\%$), индекс нестабильности соотношение объема некротического компонента к фиброзному ($>0,38$); у больных с хронической ишемической болезнью сердца – процент от площади артерии, занимаемой АСБ ($>49\%$).

Ключевые слова: нестабильная атеросклеротическая бляшка, острый инфаркт миокарда, хроническая ишемическая болезнь сердца, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Prognostic value of coronary atherosclerotic plaque characteristics assessed with intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease

N. R. Tagieva, R. M. Shakhnovich, V. M. Mironov, M. V. Ezhov, Yu. G. Matchin, M. G. Mitroshkin, M. S. Safarova, V. N. Shitov, M. Ya. Ruda
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The aim of the study was to assess the prognostic value detected by intravascular ultrasound virtual histology (VH-IVUS) characteristics of atherosclerotic plaques in the coronary arteries in patients with acute myocardial infarction (AMI) and chronic ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. 70 patients were enrolled: 40 patients with AMI and 40 patients with IHD in the comparing group referred for coronary angiography. Patients underwent coronary angiography and gray-scale

and VH-IVUS after percutaneous coronary intervention (PCI) of infarct-related lesion in AMI. Follow-up was 2-years.

Results. Cardiac events in patients with AMI were associated with high level of calcification in atherosclerotic plaques (>6.7%), the instability index – the ratio of necrotic component to the fibrous (>0.38); in patients with IHD – plaque burden (>49%).

Keywords: vulnerable atherosclerotic plaque, acute myocardial infarction, chronic ischemic heart disease, intravascular ultrasound.

Введение

Основной причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС) является внутрикоронарный тромбоз, формирующийся на поверхности нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) [1]. К основным морфологическим признакам нестабильной АСБ относят: крупное богатое липидами ядро (более 40 % от объема АСБ); тонкую фиброзную покрывку (менее 65 мкм); эрозии интимы АСБ; надрыв покрывки АСБ; поверхностно расположенные депозиты кальция; кровоизлияние в АСБ [2].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) позволяет провести точный анализ структуры изучаемого сегмента артерии. С помощью ВСУЗИ оценивают структуру сосудистой стенки [3]. ВСУЗИ в «серой шкале» идентифицирует положительное ремоделирование, включения кальция, низкую экзогенность АСБ. Возможности ВСУЗИ существенно расширяются с помощью проведения спектрального анализа полученных данных, при котором 4 основным компонентам АСБ присваивается соответствующая цветовая кодировка: фиброзный – зеленый, фиброзно-липидный – зелено-желтый, участки некроза – красный, зоны кальциноза – белый цвет [4, 5]. Такой анализ называется виртуальной гистологией (ВГ). ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВСУЗИ-ВГ) позволяет обнаружить наиболее опасный тип АСБ – фиброатерому с тонкой капсулой (ФАТК). Характерными особенностями ФАТК является наличие крупного липидно-некротического компонента и критическое истончение фиброзной капсулы АСБ (менее 65 мкм), по данным патоморфологических исследований [6, 7]. В связи с ограниченной пространственной разрешающей способностью (80–100 мкм) с помощью ВСУЗИ нельзя точно определять толщину фиброзной капсулы. Однако возможно косвенно судить о наличии тонкой капсулы по отсутствию визуализации фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротической части АСБ. На основании ряда работ, включающих патогистологические исследования у пациентов, умерших от ИМ или внезапной коронарной смерти, показано, что ФАТК является самым распространенным субстратом коронарного тромбоза [8]. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных с ОКС признаки нестабильности АСБ часто обнаруживаются не только в инфаркт/симптом-связанной артерии, но и в других коронарных артериях, что

соответствует концепции «нестабильного больного». Следовательно, процессы дестабилизации распространяются за пределы симптом-связанного поражения [9, 10, 11, 12].

В ряде работ показано, что у больных, у которых выявляют признаки нестабильности с помощью ВСУЗИ-ВГ, значительно повышается риск неблагоприятных коронарных событий [13, 14]. Однако до сих пор отсутствуют четкие представления о том, какие признаки нестабильности и их сочетания обладают наибольшей предсказательной способностью.

Цель настоящего исследования

Цель настоящего исследования: оценка прогностического значения выявленных с помощью ВСУЗИ-ВГ характеристик АСБ в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) по данным двухлетнего проспективного наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включено 80 больных: 40 с ОИМ с подъемом ST – основная группа в возрасте от 28 до 78 лет, в группу сравнения вошли 40 больных с ХИБС сопоставимого возраста.

Диагностика ОИМ с подъемом ST осуществлялась в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов от 2011 г. [158].

ОИМ с подъемом ST определяется как:

- боль в груди, симптоматичная ишемия;
- персистирующий подъем сегмента ST и связанные с ним изменения зубца Т или подъем сегмента ST по крайней мере на 2 мм в двух соседних отведениях, персистирующие в течение 15 минут и более;
- повышение и дальнейшее снижение (динамика) уровня сердечного тропонина (I или T) более пограничного предела для того, чтобы соответствовать определению ИМ, или повышение уровня КК-МВ более верхнего референтного значения.

Группу сравнения составили больные с ХИБС, у которых имелись клинические показания для проведения КАГ. Показаниями к проведению КАГ были признаки ишемии миокарда, выявленные на ЭКГ в покое, по данным холтеровского мониторирования или положительной пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, стресс-эхокардиография).

Для проведения ВСУЗИ коронарная артерия должна иметь стеноз, по данным КАГ, 30–90%, полностью проходима (не окклюзирована), площадь просвета артерии $> 2 \text{ мм}^2$.

В исследования не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: хроническая почечная (креатинин $> 200 \text{ мкмоль/л}$) и/или печеночная недостаточность (АЛТ $> 200 \text{ ЕД/л}$), злокачественные новообразования и другие тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз. Больные с наличием противопоказаний к проведению инвазивных обследований, с указанием в анамнезе на непереносимость используемых в данной работе рентгеноконтрастных препаратов.

Больные с ОИМ поступали в блок интенсивного наблюдения, где происходила первичная диагностическая оценка и включение в исследование. Больным с ОИМ проводилось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В период госпитализации после проведения эндоваскулярного лечения инфаркт-связанного поражения у больных с ОИМ проводилась оценка структуры АСБ во всех основных коронарных артериях методом ВСУЗИ-ВГ. Выполнение ВСУЗИ во время первичной ЧКВ не проводилось, так как исследование могло приводить к увеличению продолжительности процедуры и неоправданному увеличению риска осложнений. ВСУЗИ выполнялось после стабилизации состояния в среднем на 6-е сутки. Такой протокол исключал возможность изучения инфаркт-связанных поражений. Больным с ХИБС в период госпитализации проводили КАГ, в одну сессию проводилось ВСУЗИ симптом-связанных и симптом-несвязанных поражений.

Больные получали стандартную медикаментозную терапию согласно Европейским рекомендациям по лечению больных с ОИМ с подъемом сегмента ST [16], ХИБС [17].

Больные с ОИМ и ХИБС наблюдались в среднем в течение 2 лет. В конце этого срока был оценен прогноз по количеству неблагоприятных исходов: смерти от кардиальных причин, развития нефатального инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, реваскуляризации миокарда (ТБКА или коронарное шунтирование).

Коронароангиография. Для проведения КАГ использовался лучевой или бедренный доступ. КАГ выполнялась на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, Германия) с применением катетера диаметром 6F. Количественный анализ коронарных ангиограмм проводился автоматически с помощью системы Xcelera. При проведении КАГ были использованы неионные йодсодержащие контрастные препараты – йоверсол и йодпромид.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование. ВСУЗИ выполнялось с помощью аппарата Volcano S5 (Volcano Therapeutics, США) с использованием ультразвуковых датчиков Eagle Eye Gold

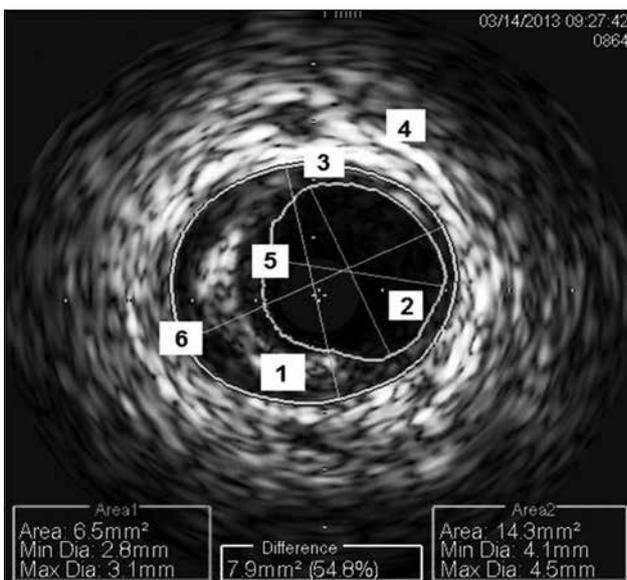
(с частотой 20 МГц) с функцией ВГ. Исследование выполнялось после эндоваскулярного лечения инфаркт-связанного поражения у больных с ОИМ за период госпитализации, у больных с ХИБС в плановом порядке. Исследованы проксимальные, средние, дистальные сегменты (около 6–8 см) передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерии. Данные синхронизировались с ЭКГ на консоли Volcano S5. Спектральный анализ ультразвукового сигнала и формирование изображений ВГ совпадало с зубцом R на ЭКГ.

Анализ «серой шкалы» ВСУЗИ проводился согласно общепринятым рекомендациям [18]. При выборе границ АСБ оценивались продольные и поперечные изображения ВСУЗИ, проксимальная и дистальная границы устанавливались по неизменным участкам сосуда. После осуществлялась коррекция границ АСБ в каждом кадре в ручном режиме (рис. 1).

При количественной оценке изображений в «серой шкале» определялись следующие параметры:

1. Общий объем АСБ (ООБ, мм^3), определялся в автоматическом режиме.
2. Собственная площадь артерии (СПА, мм^2) – соответствует наружной эластической мембране.
3. Минимальная площадь просвета артерии (мин. ПЛПА, мм^2) – участок артерии с наименьшим просветом в пределах АСБ.
4. Процент площади артерии, занимаемый АСБ (ППА АСБ), определялся по формуле СПА ППА/СПА $\times 100\%$ (в автоматическом режиме).
5. Индекс ремоделирования (ИР) – соотношение СПА/референтная СПА. Референтный участок – участок с наибольшим просветом в том же сегменте артерии (до 10 мм от АСБ) [19].

Рис. 1. Визуализация атеросклеротической бляшки методом внутрисосудистого ультразвукового исследования в «серой шкале»



Примечание: 1. Атеросклеротическая бляшка. 2. Просвет артерии. 3. Медиа. 4. Адвентиция. 5. Площадь просвета артерии. 6. Собственная площадь артерии.

$IP \leq 0,95$ – отрицательное ремоделирование.
 $IP \leq 1,05$ – положительное ремоделирование.
 $IP = 0,96-1,04$ участки без ремоделирования.
 Положительное ремоделирование характерно для нестабильной АСБ [20; 21].

При ВГ каждый компонент АСБ распознается за счет радиочастотных характеристик отраженного ультразвукового сигнала от стенки артерии. Согласно ВСУЗИ с ВГ 4 основных компонента АСБ имеют следующую цветовую кодировку: зеленый (фиброзный), светло-зеленый (состоящий из фиброзной и жировой ткани), красный (некротический компонент – НК) и белый (кальций) [22]. Определение объемов 4 компонентов (mm^3) и процентное соотношение от ООБ осуществлялось в автоматическом режиме. Соотношение объемов некротического компонента к фиброному компоненту обозначалось как индекс нестабильности (ИН) [23]. На основании ВСУЗИ с ВГ АСБ в зависимости от морфологических особенностей классифицировались [24]:

1. Патологическое утолщение интимы (ПУИ): АСБ может содержать все компоненты, но в основном фиброзно-липидный (>15%). Некротический компонент и кальций составляют менее 10% от ООБ.
2. Фиброзная АСБ (ФИБР): АСБ занимает более 40% от площади поперечного сечения артерии. Некротический компонент и кальций составляют менее 10% от ООБ, фиброзно-липидный компонент менее 15%.
3. Фиброзно-кальцинированная АСБ: АСБ занимает более 40% от площади поперечного сечения артерии, в основном состоит из фиброзного компонента с кальцинозом более 10% и объемом некротического компонента менее 10% от ООБ.
4. Фиброатерома (ФА) – АСБ с содержанием некротического компонента более 10% от ООБ (единое ядро), покрыта толстой, визуализируемой фиброзной капсулой.
5. Фиброатерома с тонкой капсулой на основании виртуальной гистологии ВСУЗИ (ФАТК-ВГ). АСБ занимает более 40% от площади поперечного сечения артерии. ВСУЗИ за счет ограниченной пространственной разрешающей способности (80–120 мкм) не позволяет точно определять толщину фиброзной капсулы. Однако возможно косвенно судить о наличии тонкой капсулы по отсутствию визуализации фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротического компонента на протяжении не менее 30 градусов; большому содержанию некротического компонента (более 10%) от ООБ в виде единого ядра.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 и Medcalc. Для оценки прогностической значимости ВСУЗИ-характеристик

АСБ использовался логистический регрессионный анализ, регрессионная модель пропорционального риска Кокса, анализ выживания Каплана – Мейера. При вычислении относительного риска для каждого показателя выбиралось референтное значение относительного риска (ОР), принимавшееся за 1,0. Вычислялись 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) для средних.

Для исследования влияния изучаемых факторов на прогноз проводились следующие расчеты:

1. Сравнение уровня исследуемых факторов у больных с благоприятными и неблагоприятными исходами.
2. ROC-анализ для определения значения исследуемого фактора, разделяющего выборку на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным исходом для исследуемой комбинированной конечной точки.
3. Построение регрессионной модели Кокса с определением ОР развития неблагоприятного исхода.
4. Анализ выживаемости по Каплан – Мейеру.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

В группе ОИМ за время наблюдения 2 больных (5%) скончались от сердечно-сосудистых причин. У 1 больного (2,5%) за время наблюдения развился нефатальный инфаркт миокарда (рис. 2). Повторная реваскуляризация за время наблюдения проводилась 2 больным (5%). Повторно госпитализированы в связи с развитием нестабильной стенокардии 4 больных (10%).

В группе ХИБС за время наблюдения 1 больной (2,5%) скончался от сердечно-сосудистых причин. У 1 больного (2,5%) за время наблюдения развился нефатальный инфаркт миокарда. Реваскуляризация миокарда за время наблюдения проводилась 3 больным (7,5%).

Ассоциация между ВСУЗИ-изменениями в коронарных артериях и прогнозом у больных с ОИМ и ХИБС

При сравнении уровня следующих признаков у больных с благоприятными и неблагоприятными исходами достоверных различий как в группе ОИМ, так и в группе ХИБС получено не было: ООБ, СПА, ИР, процентное содержание некротического компонента, мин. ПЛПА. Данные признаки не являлись предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ССО), по данным регрессионной модели Кокса.

Связь наличия ФАТК-ВГ с прогнозом у больных с ОИМ и ХИБС

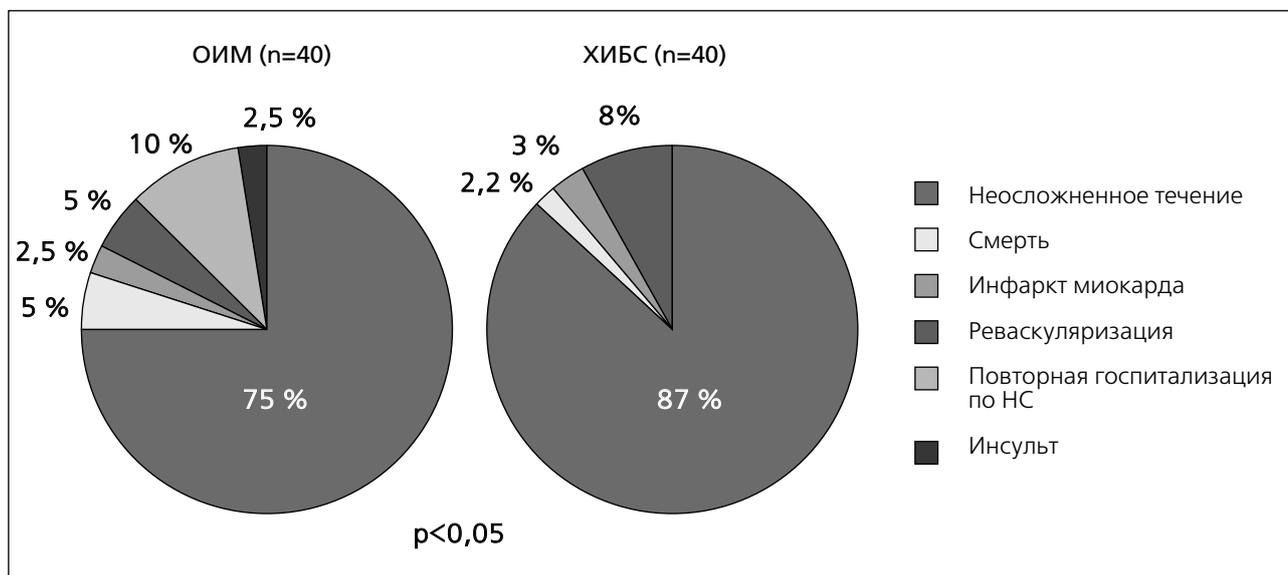
У 24 (60%) больных с ОИМ после проведения эндоваскулярного лечения инфаркт-связанного

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

	ОИМ n=40	ХИБС n=40	P
Возраст, лет	54 ± 12	56 ± 10	нд
Мужчины	32 (80)	26 (65)	нд
Сахарный диабет	7 (17,5)	3 (7,5)	нд
Артериальная гипертензия	30 (75)	18 (45)	0,02
Гиперлипидемия	28 (70)	40 (100)	0,003
Курение	30 (75)	16 (40)	0,04
Инфаркт миокарда в анамнезе	6 (15)	17 (35)	нд
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	4 (10)	17 (35)	нд
C-реактивный белок, мг/дл	0,42 (0,14–0,57)	0,28 (0,07–0,3)	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,78 (3,38–8,36)	4,85 (3,61–6,91)	0,0001
Симптом-связанная артерия: передняя нисходящая	20 (50)	11 (27)	
огибающая	5 (12,5)	14 (35)	
правая коронарная	15 (37,5)	15 (38)	

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца. Данные указаны как n (%) и Me (25%-ная – 75%-ная квартили).

Рис. 2. Исходы у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца, по данным двухлетнего проспективного наблюдения

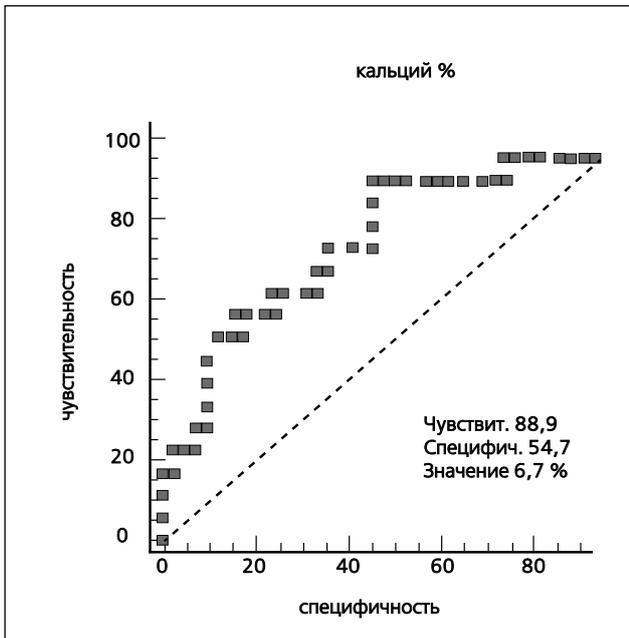


Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; ИС – нестабильная стенокардия

поражения были выявлены ФАТК-ВГ. ФАТК-ВГ чаще определялись у больных с неблагоприятными исходами (36 (90%) и 16 (40%), $p = 0,03$). Наличие ФАТК-ВГ у больных с ОИМ не оказывало статистически значимого влияния на прогноз (ОР – 1,04 (ДИ: 0,98–1,17), $p = 0,13$).

У 10 (24%) больных с ХИБС были выявлены ФАТК-ВГ. Не было выявлено достоверных различий во встречаемости ФАТК-ВГ между больными с неблагоприятными и благоприятными исходами.

Рис. 3. ROC-кривая для степени кальциноза у больных с неблагоприятным прогнозом в группе острого инфаркта миокарда



Степень кальциноза в АСБ у больных с неблагоприятными исходами и неосложненным течением

У больных обеих групп с развитием ССО отмечалась большая степень кальциноза в АСБ (10,65 % и 5,7 %, $p=0,05$). В группе ОИМ степень кальциноза была достоверно выше у больных с неблагоприятными исходами. В группе ХИБС степень кальциноза была выше, однако различия не достоверны.

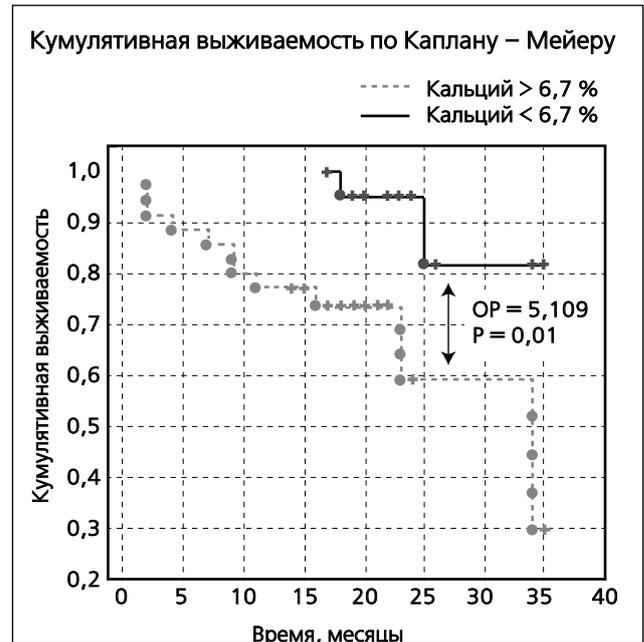
В группе ОИМ с помощью ROC-анализа были определены значения уровня процентного содержания кальция в АСБ, разделяющие выборку на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным исходом (рис. 3). Значение, разделяющее содержание кальция, для конечной точки составило 6,7 % (88,9 % чувствительность, 54,7 % специфичность), площадь под кривой $0,74 \pm 0,074$ (95 %-ный ДИ 0,611–0,845).

Высокий уровень кальция ($>6,7\%$) ассоциировался с повышенным риском развития ССО ($p=0,004$). Риск развития кардиальных событий при уровне кальция $>6,7\%$ возрастал в 5 раз (ОР = 5,11; ДИ 1,79–15,272), $p=0,01$ (рис. 4).

Индекс нестабильности у больных с неблагоприятными исходами и неосложненным течением

В общей когорте больных значения индекса нестабильности у больных с неблагоприятным исходом оказались выше, чем у больных с благоприятным исходом – $0,62 \pm 0,06$ и $0,55 \pm 0,1$,

Рис. 4. Влияние степени кальциноза в атеросклеротических бляшках на прогноз у больных с острым инфарктом миокарда



$p=0,05$. В группе ОИМ с ССО наблюдалась такая же картина – $0,7 \pm 0,11$ и $0,47 \pm 0,03$, $p=0,05$. В группе ХИБС достоверных различий получено не было.

У больных с ОИМ с помощью ROC-анализа были определены значения для индекса нестабильности, разделяющие выборку на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным исходом (рис. 5). Пороговое значение индекса нестабильности для конечной точки составило $>0,33$ (88,9 % чувствительность, 42,8 % специфичность), площадь под кривой $0,66 \pm 0,078$ (95 %-ный ДИ 0,526–0,777), $p=0,04$. Индекс нестабильности $>1,06$ определял развитие неблагоприятного исхода со специфичностью 100 %.

Значения индекса нестабильности более 0,38 достоверно предсказывали развитие неблагоприятных исходов ($p=0,05$).

Процент площади артерии, занимаемый АСБ, у больных с неблагоприятными исходами и неосложненным течением.

Среди всех исследуемых больных значение ППА АСБ было сопоставимо в группе с развитием ССО и без осложнений ($p>0,05$). Значения ППА АСБ в группе ОИМ у больных с неблагоприятными и благоприятными исходами достоверно не отличались. В группе ХИБС значение ППА АСБ было выше у больных с неблагоприятным исходом (46,18 % и 38,23 %, $p=0,005$).

В группе ХИБС значение ППА АСБ было достоверно выше у больных с неблагоприятным исходом. С помощью ROC-анализа были определены значения ППА АСБ, разделяющие выборку на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным

Рис. 5. ROC-кривая для индекса нестабильности у больных с острым инфарктом миокарда

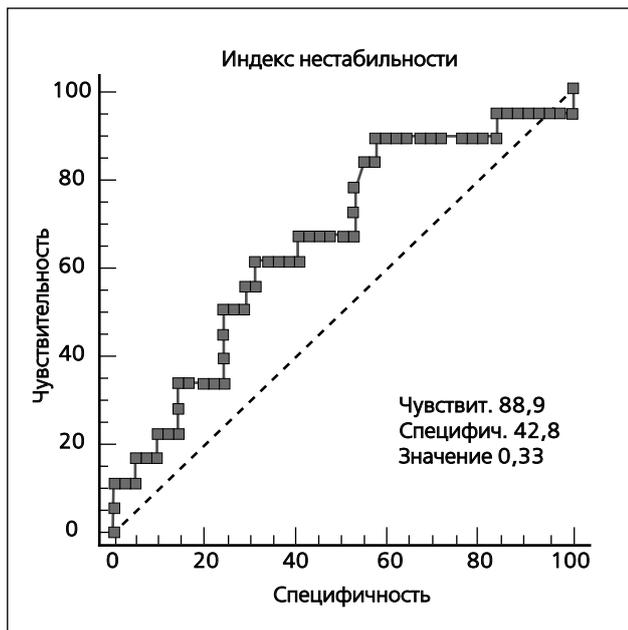


Рис. 6. ROC-кривая для значения процента площади артерии, занимаемой атеросклеротической бляшкой (ППА АСБ) для больных со стабильной стенокардией

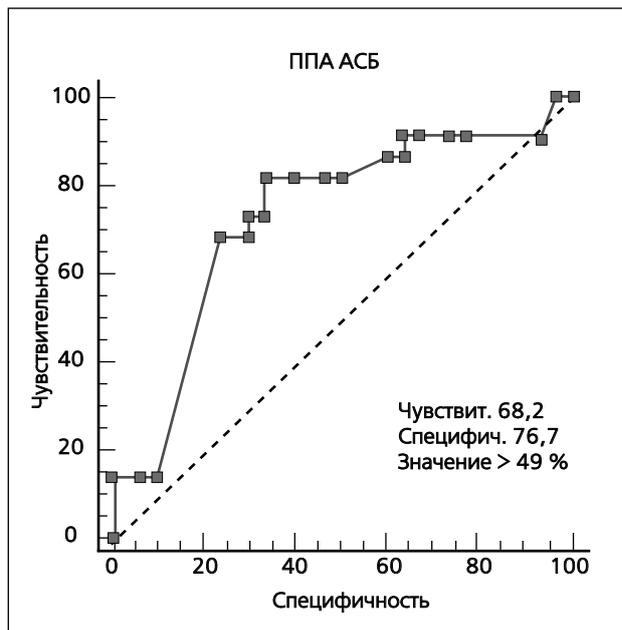
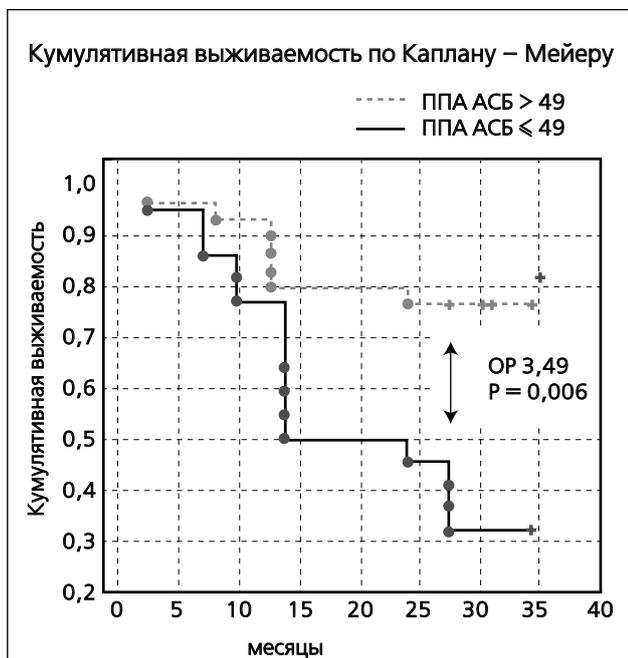


Рис. 7. Влияние процента площади артерии, занимаемой атеросклеротической бляшкой, на прогноз у больных с хронической ишемической болезнью сердца



исходом (рис. 6). Пороговое значение для ППА АСБ для конечной точки у больных с ХИБС составило $> 49\%$ (68,2 % чувствительность, 76,7 % специфичность), $p = 0,024$, площадь под кривой $0,725 \pm 0,074$ (95%-ный ДИ 0,584–0,840).

Высокое значение ППА АСБ ($> 49\%$) имело связь с неблагоприятным прогнозом ($p = 0,004$) у больных с ХИБС. Риск развития кардиальных

событий при ППА АСБ $> 49\%$ возрастал в 3,5 раза (ОР 3,49; ДИ 1,63–7,45), $p = 0,006$ (рис. 7).

Обсуждение

По результатам нашего исследования признаками АСБ, ассоциирующимися с ССО в обеих группах, являлись процентное содержание кальция ($> 6,7\%$), индекс нестабильности ($> 0,38$). В группе ХИБС – ППА АСБ ($> 49\%$). Следует отметить, что в связи с небольшим количеством больных и малым количеством кардиальных осложнений достоверно оценить прогностическую роль некоторых показателей оказалось невозможным.

По нашим данным, показатели АСБ, определенные в «серой шкале» ВСУЗИ, – ООБ, ИР, мин. ПЛПА – не увеличивали риск развития неблагоприятных исходов. В работе Okura и соавт. определяли ВСУЗИ предикторы развития ССО в течение трехлетнего наблюдения у больных с ОКС [25]. У 53 % больных АСБ характеризовались положительным ремоделированием (ИР $> 1,05$). У больных в этой группе значительно чаще развивались ССО по сравнению с больными без положительного ремоделирования ($p = 0,03$). В проспективном исследовании Yamagishi и соавт., используя ВСУЗИ в «серой шкале», не обнаружили различий в степени сужения просвета между АСБ, приведшими к ОКС, и АСБ, которые были расценены как стабильные [26].

В нашей работе у больных с ХИБС высокое значение ППА АСБ ($> 49\%$) имело связь с неблагоприятным прогнозом (ОР 3,49; ДИ 1,63–7,45, $p = 0,006$). В исследовании ATLANTA I были получены аналогичные результаты. У больных с ХИБС поражения,

приводящие к ССО, характеризовались большими значениями ППА АСБ (65 % и 53 %, $p=0,05$), чаще являлись некальцинированными, состояли в основном из фиброзно-жировой ткани [27].

По нашим данным, значения индекса нестабильности у больных с неблагоприятным исходом оказались выше, чем у пациентов с благоприятным исходом ($p=0,05$). Изучение влияния индекса нестабильности на прогноз оценивалось ранее лишь в одном проспективном исследовании: 170 больных с ОКС и ХИБС проводилось ВСУЗИ-ВГ после ЧКВ [10]. Наличие ФАТК увеличивало риск развития кардиальных событий (ОР 3,16, $p=0,025$). Больные наблюдались в среднем в течение 625 дней. Индекс нестабильности влиял на риск развития ИМ 4А типа после ЧКВ ($p=0,019$). Следовательно, выраженное превалирование некротического компонента в АСБ над фиброзным обладает высокой предсказательной способностью в отношении развития неблагоприятных кардиальных событий.

В 2015 году опубликованы результаты проспективного исследования Т. Noto и соавт. [28]. Больные с ОКС и ХИБС наблюдались в течение $4,8 \pm 1,8$ года. Больным проводили ВСУЗИ-ВГ симптом-несвязанных поражений и повторное исследование при развитии кардиальных событий. АСБ, вызвавшие ССО, характеризовались большим содержанием кальция и некротического компонента ($0,6 \pm 0,5$ и $0,2 \pm 0,3$ мм³/мм, $p < 0,001$; $1,8 \pm 1,0$ и $1,0 \pm 0,8$ мм³/мм, $p < 0,01$). При содержании кальция $\geq 3,4$ % от площади АСБ кумулятивная частота развития кардиальных событий значительно возрастала (28,6 и 6,5 %, $p < 0,01$). Остальные показатели не влияли на прогноз. По данным нашей работы, у больных, у которых развились ССО, отмечалось более высокое процентное содержание кальция в АСБ ($p=0,05$). Высокий уровень кальция ($>6,7$ %) ассоциировался с повышенным риском развития ССО (ОР 5,11; ДИ 1,790–15,272, $p=0,01$). Можно говорить о том, что высокий уровень кальция в АСБ является одним из факторов ее нестабильности как у больных с ХИБС, так и у больных с ОИМ.

Наиболее крупные исследования, в которых оценивалось значение выявляемых с помощью ВСУЗИ-ВГ характеристик АСБ, связанных с будущими коронарными событиями, – PROSPECT [29], VIVA [30], ATHEROREMO-IVUS [31]. С наибольшим риском кардиальных событий в исследовании PROSPECT были связаны АСБ с мин. ПлПА ≤ 4 мм² и ППА АСБ ≥ 70 % (вероятность развития событий в течение 3 лет увеличивалась на 17,2 %). В исследовании VIVA наличие некальцинированных ФАТК было единственным фактором, связанным с развитием кардиальных событий (в основном повторная реваскуляризация миокарда). В исследовании ATHEROREMO-IVUS наличие ФАТК было независимым предиктором ССО (ОР 1,98, $p=0,026$). Эти исследования имели ряд ограничений. В исследовании PROSPECT общее количество событий было

низким, особенно частота ИМ (около 1 %), большинство ССО приходилось на долю нестабильной стенокардии и незапланированной реваскуляризации. В исследовании VIVA был ограниченный размер выборки. В исследовании ATHEROREMO-IVUS проводили ВСУЗИ одной коронарной артерии.

Следует отметить, что выявленные с помощью ВСУЗИ изменения в коронарных артериях далеко не всегда позволяют предсказать течение болезни. Т. Kubo и соавт. 99 больным с ОКС и стабильной формой ИБС проводили ВСУЗИ-ВГ в момент включения и через год. Три четверти ФАТК преобразовывались в стабильные типы (ПУИ, ФА), а из части ПУИ развивались ФАТК [32]. Прогрессирование АСБ (увеличение стеноза за счет увеличения ООБ) было отмечено среди ПУИ, ФАТК и ФА, в отличие от фиброзных и фиброзно-кальцинированных АСБ, которые в течение года практически не менялись. Следовательно, ПУИ, ФАТК, ФА представляют собой АСБ, которые динамически меняются. Фиброзные, фиброзно-кальцинированные АСБ отражают стабильное состояние болезни без признаков прогрессирования заболевания. Переход ФАТК в стабильный тип АСБ не был связан с первоначальным клиническим проявлением ИБС (ОКС или стабильной формой ИБС), предшествующим приемом статинов, уровнем холестерина ЛПНП [32].

Данные нашей работы согласуются с результатами работ, в которых наличие ФАТК не влияло на прогноз.

Согласно полученным результатам, прогноз у больных с ОИМ и ХИБС был напрямую связан с гистологическим составом АСБ. Высокий уровень кальциноза, превалирование некротического компонента над фиброзным (высокое значение индекса нестабильности) ассоциировались с неблагоприятными кардиальными событиями. Достаточно длительный период наблюдения в нашей работе (2 года) позволяет говорить о том, что эти показатели ВСУЗИ могут быть использованы для стратификации риска у больных с ОИМ и ХИБС.

К ограничениям работы можно отнести, в первую очередь, малую выборку больных и, соответственно, небольшое количество неблагоприятных событий. Во-вторых, разрешающая способность ВСУЗИ (100 мкм) недостаточна для обнаружения критического истончения фиброзной покрышки (менее 65 мкм). В-третьих, мы не проводили повторное ВСУЗИ в случае развития неблагоприятных кардиальных событий. В-четвертых, для понимания динамики изменений в коронарных артериях необходимо проведение серий последовательных ВСУЗИ с долгосрочным периодом наблюдения, что позволило бы обнаружить АСБ, склонные к дестабилизации.

Заключение

По данным проспективного 2 летнего наблюдения с неблагоприятным прогнозом у больных

с острым инфарктом миокарда ассоциировались высокий уровень кальциноза в атеросклеротических бляшках (>6,7%), индекс нестабильности (>0,38); у больных с хронической ишемической болезнью сердца – процент от площади артерии, занимаемой АСБ (>49%).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Libby P. Act local, act global: inflammation and the multiplicity of «vulnerable» coronary plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1600-2.
2. Matter M., Stuber M., Nabrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J.* 2009;30:2566-74.
3. Nissen S., Gurley J., Grines C., Booth D., McClure R., Berk M., Fiscber C., DeMaria A. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1991;84:1087-99.
4. Moore M., Spencer T., Salter D., Kearney P., Shaw T., Starkey I., Fitzgerald P., Erbel R., Lange A., McDicken N., Sutherland G., Fox K. Characterization of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart.* 1998;79:459-67.
5. Nair A., Kuban B., Tuzcu E., Schoenbagen P., Nissen S., Vince D. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-6.
6. Burke A., Farb A., Malcom G., Liang Y., Smialek J., Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336:1276-82.
7. Virmani R., Burke A., Farb A., Kolodgie F. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:13-8.
8. Fleg J., Stone G., Fayad Z., Granada J., Hatsukami T., Kolodgie F., Ohayon J., Pettigrew R., Sabatine M., Tearney G., Waxman S., Domanski M., Srinivas P., Narula J. Detection of High-Risk Atherosclerotic Plaque. Report of the NHLBI Working Group on Current Status and Future Directions. *J Am Coll Cardiol.* 2012;5(9):941-55.
9. Hong M., Mintz G., Lee C., Kim Y., Lee S., Song J., Han K., Kang D., Song J., Kim J., Park S., Park S. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a 3-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation.* 2004;110:928-33.
10. Rioufol G., Finet G., Ginon I., André-Fouët X., Rossi R., Vialle E., Desjoyaux E., Convert G., Huret J., Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2002;106:804-8.
11. Fujimori Y., Morio H., Terasawa K., Shiga T., Hatano M., Osegawa M., Uchida Y., Morita T. Multiple plaque ruptures in patients with acute myocardial infarction: an angioscopic evidence of systemic cause of plaque instability. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):307.
12. Mintz G., Maebara A., Bui A., Weissman N. Multiple versus single coronary plaque ruptures detected by intravascular ultrasound in stable and unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *J Am J Cardiol.* 2003;91:1333-5.
13. Glaser R., Selzer F., Faxon D., Laskey W., Cohen H., Slater J., Detre K., Wilensky R. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation.* 2005;111:143-9.
14. Hamm C., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 2000;102:118-22.
15. Hamm C., Bassand J., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Obman M., Petrie M., Sonntag F., Uva M., Storey R., Wijns W., Zabger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32:2999-3054.
16. Steg G., James S., Atar D., Badano L., Blomstrom-Lundquist C., Borger M., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gersblick A., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M., Mahaffey K., Valgimigli M., van't Hof A., Widimsky P., Zabger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
17. Montalescot G., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira R., Gersh B., Gitt A., Hulot J., Marx N., Opie L., Matthias Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabate' M., Senior R., Taggart D., van der Wall E., Vrints C. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.

18. Mintz G, Nissen S, Anderson W, Bailey S, Erbel R, Fitzgerald P, Pinto F, Rosenfield K, Siegel R, Tuzcu E, Yock P. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1478-92.
19. Lee C, Hoon Y, Yang D, Hong K, Woong H, Yuk H, Lee M, Kim W, Kwon T, Bae J. Positive Vascular Remodeling in Culprit Coronary Lesion is Associated With Plaque Composition: An Intravascular Ultrasound-Virtual Histology Study. *Korean Circ J*. 2012;42(11):747-52.
20. Glagov S, Bassiouny H, Sakaguchi Y, Goudet C, Vito R. Mechanical determinants of plaque modeling, remodeling and disruption. *Atherosclerosis* 1997;131:13-14.
21. Schoenhagen P, Ziada K, Kapadia S, Crowe T, Nissen S, Tuzcu E. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
22. Khalid A, Marso S. IVUS with virtual histology in clinical practice, 2011 *Cardiac Interventions Today*, 2011;05/06:57-61.
23. Calvert P, Obaid D, West N, Shapiro L, McNab D, Densem C, Schofield P, Braganza D, Clarke S, O'Sullivan M, Ray K, Bennett M. VH-IVUS findings predict major adverse cardiovascular events. The Viva Study (virtual histology intravascular ultrasound in vulnerable atherosclerosis). *Heart* 2011;97:A2.
24. Maehara A, Cristea E, Mintz G, Lansky A, Dressler O, Biro S, Templin B, Virmani R, de Bruyne B, Serruys P, Stone G. Definitions and Methodology for the Grayscale and Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Coronary Angiographic Analyses. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):1-9.
25. Okura H, Kataoka T, Matsubita N, Shimeno K, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Culprit lesion remodeling and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):758-64.
26. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:106-11.
27. Vazquez-Figueroa J, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Sharma A, Lee J, Anderson H, Murrieta L, Wilmer C, Carlson H, Taylor K, Ballard W, Karpaliotis D, Kalynych A, Brown C, Voros S. Prospective validation that vulnerable plaque associated with major adverse outcomes have larger plaque volume, less dense calcium, and more non-calcified plaque by quantitative, three-dimensional measurements using intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis: results from the ATLANTA I Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(5):762-71.
28. Noto T, Kameyama T, Satoh T, Nonomura M, Nozawa T, Inoue H. Association Between Virtual Histology Intravascular Ultrasound Findings and Subsequent Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2015;56(2):157-62.
29. Stone G, Maehara A, Lansky J, Bruyne B, Cristea E, Mintz G, Mebran R, McPherson J, Farhat N, Marso P, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys P. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
30. Calvert P, Obaid D, O'Sullivan M, Shapiro L, McNab D, Densem C, Schofield P, Braganza D, Clarke S, Ray K, West N, Bennett M. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease. The VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):894-901.
31. Cheng J, Garcia-Garcia H, de Boer S, Kardys I, Heo J, Akkerhuis K, Oemrawsingh R, van Domburg R, Ligthart J, Witberg K, Regar E, Serruys P, van Geuns R, Boersma E. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*. 2014;35:639-47.
32. Kubo T, Maehara A, Mintz G, Doi H, Tsujita K, Choi S, Katoh O, Nasu K, Koenig A, Pieper M, Rogers J, Wijns W, Böse D, Margolis M, Moses J, Stone G, Leon M. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590-7.