

Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А.
ФГБУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва

Абстракт

Субклинический атеросклероз является начальной скрытой формой хронического прогрессирующего воспалительного заболевания артерий. Дестабилизация асимптомных, гемодинамически не значимых атеросклеротических бляшек (АСБ) может стать причиной инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или даже внезапной смерти. Поскольку в реальной клинической практике оценка стабильности АСБ затруднена, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического атеросклероза в стратификации риска больных. Частота выявления АСБ при дуплексном сканировании сонных артерий у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE составила 59% (358 человек из 600) при анализе популяции больных, наблюдавшихся в поликлиниках западного административного округа города Москвы. До настоящего времени не разработаны четкие критерии стратификации сердечно-сосудистого риска по факту наличия субклинического атеросклероза, хотя его значимость в прогнозе не вызывает сомнений. Требуются большие крупномасштабные исследования по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования данного параметра как независимого фактора риска и разработки рекомендаций по изменению тактики ведения больных.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor

Urazalina S.J., Semenova A.E., Sergienko I.V., Drapkina O.M., Boytsov S.A., Kuharchuk V.V., Karpov Yu.A.

Objective: Subclinical atherosclerosis is an initial hidden form of chronic progressive inflammatory artery disease. Hemodynamic insignificant asymptomatic atherosclerotic plaques may become the cause of myocardial infarction, stroke and even sudden cardiac death. As far as it is not easy to evaluate the atherosclerotic plaque stability in real clinical practice in most cases, the fact of atherosclerosis presence should be taken into account while risk stratification. The frequency of atherosclerotic plaques detection among patients (n=600) from polyclinics at west side of Moscow Russia with low and moderate risk according to SCORE scale was 59%. Till that time there is no standard cardiovascular risk stratification using subclinical atherosclerosis existence, though there is no doubt about its importance. Large clinical studies are needed to evaluate the possibility of subclinical atherosclerosis being as an independent cardiovascular risk factor, its prognostic value, and to develop recommendations for changes in patients' management.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaque, cardiovascular risk.

Атеросклероз представляет собой хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание артерий крупного и среднего калибра. Субклиническим считается бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование атеросклеротических бляшек находится в начальной стадии и степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости. Однако заболевание не всегда прогрессирует постепенно, а может сразу манифестировать развитием таких грозных сердечно-сосудистых осложнений, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или даже внезапная сердечная смерть. Поэтому важно вовремя распознать наличие атеросклеротического поражения артерий и принять необходимые меры для профилактики осложнений.

В настоящее время разработаны шкалы по стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые учитывают общепринятые факторы риска: пол, возраст, курение, уровень общего холестерина крови (ОХС), артериального давления (АД). Большую популярность приобрела шкала SCORE, разработанная в 2003 г группой экспертов Европейского общества кардиологов и специалистов из других европейских обществ и основанная на достаточно простом скрининговом обследовании больных [1]. При этом суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) оценивается по абсолютной вероятности развития фатального сердечно-сосудистого события в ближайшие 10 лет. Недостатком шкалы SCORE является то, что она не учитывает наличие сахарного диабета, атеро-

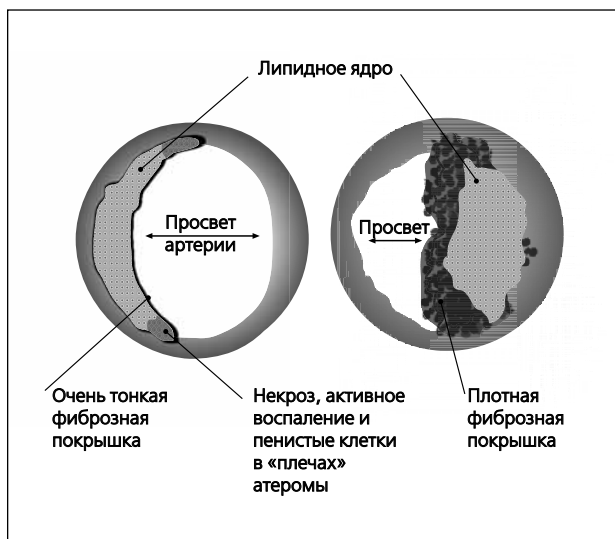
склеротического поражения сосудов, поражения органов-мишеней (ПОМ). В связи с этим дополнительно применяется шкала Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и европейского общества кардиологов (ЕОК) (2007) [2]. В данной системе стратификации риска, в отличие от шкалы SCORE, помимо общепринятых факторов риска предлагается использовать параметры, характеризующие состояние артериальной стенки (толщина комплекса интима-медиа – ТИМ, наличие атеросклеротических бляшек – АСБ, лодыжечно-плечевой индекс – ЛПИ и скорость пульсовой волны – СПВ), а также наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ассоциированных клинических состояний (АКС), что позволяет более точно определять величину риска. Причем наличие утолщения стенки артерии (ТИМ > 0,9 мм) либо АСБ автоматически переводит больного в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Известен тот факт, что диффузное утолщение интимы может быть не связано с атеросклеротическим процессом и не приводит к развитию осложнений [3]. Однако наличие АСБ, вследствие возможности ее дестабилизации, может стать причиной неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и должно приниматься во внимание [4].

Роль размера и «статуса» АСБ.

Если рассматривать сам процесс формирования АСБ, то нужно помнить, что преимущественное расположение АСБ отчасти определяется особенностями локальной гемодинамики. Так АСБ часто находятся в зоне бифуркации либо изгиба артерии, где больше выражено напряжение сдвига, сопротивление, возникающее между током крови и эндотелием сосудистой стенки. Показано, что высокое напряжение сдвига способствует формированию прочной фиброзной капсулы бляшки, что является важной чертой стабилизации АСБ. Напротив, при низком напряжении сдвига за счет активации металлопротеиназ фиброзная покрышка оказывается совсем тонкой, что определяет нестабильность АСБ (рисунок 1) [5, 6]. Можно предположить, что крупные АСБ, имеющие плотную фиброзную покрышку, менее склонны к разрыву, но при этом обуславливают выраженную клиническую симптоматику (в частности, ангинозные боли). В то же время, при их разрыве и высвобождении внутрь сосуда огромных количеств прокоагулянтного тканевого фактора вероятно развитие тромботической окклюзии крупного сосуда, клиническим эквивалентом которого служит обширный инфаркт миокарда с формированием зубца Q [7]. Небольшие же бляшки «не болят», но они могут быть значительно менее стабильными, их эрозии или разрывы могут приводить к формированию многочисленных инфарктов без формирова-

Рисунок 1. Схема строения стабильных (справа) и нестабильных атером. Нестабильность бляшек определяется, в первую очередь, свойствами фиброзной покрышки, а также клеточным составом и масштабами воспаления и некроза в «плечах» бляшки – самых опасных местах, где, зачастую и происходят ее надрывы.



ния зубца Q, которые мы часто видим, например, у пациентов с сахарным диабетом.

Значимость «гемодинамически не значимого» бессимптомного субклинического атеросклероза, то есть АСБ < 50% демонстрирует исследование COURAGE [8]. В исследовании проведение коронарной ангиопластики со стентированием улучшало клиническую симптоматику за счет коррекции гемодинамически значимых стенозов, однако не влияло на прогноз заболевания. Развитие сердечно-сосудистых осложнений у данных больных может определяться наличием малых бессимптомных бляшек и их дестабилизацией. Таким образом, в то время как постепенное прогрессирование заболевания с развитием клинической симптоматики в виде стенокардии напряжения позволяет вовремя установить проблему и начать лечение, коварность субклинического атеросклероза заключается в сложности его своевременной диагностики. Однако не вызывает сомнений важность принятия мер по ранней коррекции атеросклеротического поражения и стабилизации процесса. В настоящее время активно ставится вопрос об изменении системы стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у всех групп лиц, а не только при наличии артериальной гипертензии.

Диагностика субклинического атеросклероза.

Ранняя диагностика атеросклеротического процесса в клинической практике стала возможна только последнее время, когда в арсенале врача появился такой диагностический метод, как дуплексное сканирование крупных артерий, позво-

ляющий рассчитать процент стеноза сосуда, а также определить ТИМ. При трактовке результатов оценки ТИМ следует уделять внимание тому, в каком регионе сонной артерии проводилось измерение (наибольшие референсные значения нормальной ТИМ относятся к области бифуркации общей сонной артерии) и в скольких точках проводилась оценка (часто специалист указывает среднюю величину). Утолщение ТИМ до 1,3–1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм (или на 50 % от ТИМ в близлежащих участках) следует трактовать как наличие АСБ [9]. Надо помнить, что данные по прогностическому значению ТИМ не однозначны, особенно часто критике подвергается связь между ТИМ сонной артерии и риском развития инфаркта миокарда. Тем не менее, наличие утолщенного комплекса интима-медия должно восприниматься, в первую очередь, как состояние, с большей вероятностью предшествующее развитию субклинического атеросклероза, и из этого вовсе не следует,

что именно это локальное поражение сонных артерий в будущем приведет к развитию инсульта.

Визуализация атеросклеротического поражения при помощи дуплексного сканирования позволяет достаточно точно оценить размер АСБ и выраженность стеноза артерии, но не всегда дает четкие представления о степени стабильности АСБ. Сегодня разработаны системы оценки, позволяющие выявлять нестабильные бляшки, ориентируясь на эхогенность и плавность контуров атеромы. Наиболее опасными представляются гетерогенные бляшки с тонкой покрывкой, с низкой эхогенностью и рваными контурами, что может указывать на изъязвление атеромы [10]. Своевременная диагностика важна, так как вовремя принятые меры позволяют существенно снизить риск развития ишемического инсульта [11].

Методики, позволяющие визуализировать и оценить степень развития субклинического атеросклероза представлены в таблице 1.

Таблица 1. Методики диагностики субклинического атеросклероза.

Характеристика	Неинвазивные и минимально инвазивные	Инвазивные
Традиционные методы	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой ТИМ и выраженности АСБ Рентгенологическое исследование грудной клетки (кальцификация аорты) Оценка лодыжечно-плечевого индекса	Ангиография
Перспективные методики, опыт использования которых имеется в нашей стране	Дуплексное сканирование сосудов с оценкой структуры АСБ и состояния стенок артерий. МСКТ с оценкой кальциевого индекса. Электронно-лучевая томография. МР-ангиография с оценкой структуры бляшек.	Ангиография с внутрисосудистым УЗИ. Оптическая когерентная томография.
Развивающиеся технологии	МСКТ с определением напряжения сдвига [12]. МР-визуализация с применением внутрисосудистых катушек и новых контрастных веществ [7, 13, 14]. Совмещенные технологии МСКТ/МРТ, ПЭТ/КТ, КТ/сцинтиграфия. Молекулярная лучевая диагностика (сцинтиграфия с ^{99}Tc -аннексином 5, ^{99}Tc -IL-2, с мечеными тромбоцитами и ЛНП и т.п.) [14].	Инвазивная молекулярная внутрисосудистая диагностика [15, 16]

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитнорезонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

Сложнее оценить состояние АСБ в коронарных артериях, так как обычная коронарография в большинстве случаев не дает возможности выявить среди небольших АСБ нестабильные (гемодинамически значимые стенозы, как правило, сопряжены с клинической симптоматикой). Состав АСБ можно определить с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, но развитие этих методик ограничивается высокой стоимостью и большим диаметром датчика. Еще более четкое

изображение интимы АСБ коронарных артерий дает оптическая когерентная томография, с помощью которой возможно выявить микронадрывы фиброзной покрывки.

Альтернативой служат лучевые методы исследования. Наиболее часто применяется такой метод, как подсчет кальциевого индекса, который позволяет выявить раннее атеросклеротическое поражение коронарного русла (а в случае «клинического» атеросклероза – оценить степень поражения)

и имеет определенное прогностическое значение. В отношении больных с неврологической симптоматикой, характерной для ишемии в вертебробазилярном бассейне, МРТ и КТ сегодня признаются методами выбора в диагностике поражений вертебральных артерий [11].

Современные МСКТ-сканеры позволяют определить не только наличие и размер, но и структуру крупных АСБ, однако оценка их стабильности на основании данных МСКТ затруднена.

Предложенный недавно метод МСКТ с оценкой распределения плотности контраста в коронарном русле позволил определить участки артерий с низким напряжением сдвига, где ожидаемо формирование нестабильных АСБ [12].

Дополнительную информацию о состоянии АСБ может дать МРТ с внутривенным введением ультрамалых частиц оксида железа (USPIO), которые накапливаются макрофагами, или с применением второй магнитной катушки, введенной в сосудистое русло [7, 13, 14]. Данные методики являются экспериментальными.

Таким образом, в настоящее время имеются широкие возможности для диагностики субклинического атеросклероза, при этом наиболее сложной проблемой представляется дифференцирование стабильных и нестабильных АСБ [5]. В связи с этим при решении вопроса о тактике лечения сегодня приходится руководствоваться, в первую очередь, общим уровнем сердечно-сосудистого риска. Очевидно, в будущем верификация нестабильных АСБ у асимптомных больных будет определять необходимость интенсивного воздействия, направленного на стабилизацию АСБ, вне зависимости от общего риска.

Поскольку в настоящее время оценка стабильности АСБ затруднена в реальной клинической практике, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического атеросклероза в стратификации риска острых сосудистых осложнений.

Распространенность субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного риска по шкале SCORE.

В ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России проведена работа по оценке частоты выявляемости субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного риска ССО, оцениваемого по шкале SCORE. Данная работа является частью исследования «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений», проводимого совместно с лечебно-профилактическими учреждениями города Москвы.

Цель работы: провести дополнительную оценку величины сердечно-сосудистого риска у пациен-

тов, отнесенных к группе низкого и умеренного риска по шкале SCORE.

Материал и методы: в 12 поликлиниках Западного административного округа (ЗАО) г.Москвы у пациентов старше 30 лет, обращавшихся по любому поводу к участковому терапевту, проводили определение риска развития сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE. Критерии исключения: диагностированные заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом, сахарный диабет, сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность, онкологические, психические заболевания и диффузная патология соединительной ткани.

Оценка риска согласно шкале SCORE проводилась в зависимости от пола, возраста, курения, систолического АД и концентрации общего холестерина. Риск смерти от сердечно-сосудистых событий за 10 лет считался низким, если при проекции данных пациента на шкалу SCORE он составлял <1% и умеренным, если он составлял <5%.

Включено 600 человек (155 мужчин и 445 женщин) с низким и средним сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE. Всем больным проводили дуплексное сканирование сонных артерий на аппаратах Philips IE33 и Philips iU22 линейным датчиком 9-11 МГц с определением ТИМ, наличия АСБ в сонных артериях в соответствии с Рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии (2008) [17].

Пациентам с умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений назначался аторвастатин – Липтонорм в дозе 20 мг в сутки. Контроль уровня холестерина, холестерина ЛНП, холестерина ЛВП и триглицеридов проводили через 3, 6, 12 и 24 месяца.

Результаты: частота выявления АСБ составила 59% (358 человек из 600), а утолщение комплекса интима-медиа >0,9 мм было выявлено только в 5% случаев (28 человек из 600), что свидетельствует о незначительном вкладе в величину риска такого параметра, как ТИМ.

Анализ данных показал, что исходно, до начала обследования и лечения по данной Программе, уровень общего холестерина у женщин группы низкого риска был повышен в среднем до 5.98 ммоль/л, однако, следует отметить, что подобное повышение отмечалось при нормальном уровне холестерина ЛНП. Как и следовало ожидать, значения трансаминаз были нормальными, в пределах нормы оказались показатели глюкозы, мочевой кислоты, креатинкиназы.

Через год наблюдения отмечено достоверное снижение уровня общего ХС, не достигающее, правда, нормальных значений. Это можно объяснить тем, что женщины данной группы не получали медикаментозную терапию и коррекция нарушений липидного обмена осуществлялась за счёт измене-

ния образа жизни. Это демонстрирует, что активное наблюдение в специализированном кардиологическом центре позволяет воздействовать на один из наиболее значимых факторов риска. На завершающем этапе наблюдения (2 года) отмечается сохранение полученного эффекта. Уровень холестерина ЛВП за 2 года наблюдения несколько увеличился. Схожие показатели зарегистрированы и у мужчин группы низкого риска. Уровень общего холестерина исходно был повышен. За время наблюдения удалось немедикаментозно воздействовать на этот показатель.

На фоне лечения Липтонормом выявлены значимые изменения показателей липидного профиля у женщин группы умеренного риска, то есть женщин с наличием более 2-х факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исходно у пациенток данной группы выявлен более высокий уровень общего холестерина, по сравнению с группой низкого риска, что было ожидаемо. Более высоким был и уровень холестерина ЛНП. Выраженное снижение уровня холестерина с 6.39 до 5.54 ммоль/л, холестерина ЛНП с 3.9 до 3.32 ммоль/л и увеличение холестерина ЛВП с 1.4 до 1.48 ммоль/л объясняется тем, что часть пациенток получали медикаментозную терапию статинами. На фоне терапии динамики уровня трансаминаз не было. Ещё более значимая динамика показателей липидного обмена отмечена у мужчин группы умеренного риска. Уровень общего холестерина снизился с 6.02 до 5.09 ммоль/л, ТГ с 1.71 до 1.4 ммоль/л, уровень холестерина ЛНП с 3.74 до 2.98 ммоль/л. Холестерин ЛВП увеличился с 1.2 до 1.29 ммоль/л. Так же как и у женщин этой группы не отмечено достоверной динамики трансаминаз, тогда как значения креатинкиназы выросли, не превышая при этом верхнюю границу нормы.

Заключение.

До настоящего времени не разработаны четкие критерии стратификации сердечно-сосудистого риска по факту наличия субклинического атеросклероза, хотя его значимость в прогнозе не вызывает сомнений. Об этом говорят работы зарубежных авторов. Так, в исследовании CAFES-CAVE оценивали вероятность развития ССО у людей с низким риском в зависимости от атеросклеротических изменений в бифуркациях сонных и бедренных артерий [18]. Было продемонстрировано, что вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений за 10 лет возрастает на 9% при утолщении комплекса интима-медиа, на 39% при наличии гемодинамически не значимой АСБ (стеноз сонной артерии <50%) и на 81% при наличии АСБ, суживающей сонную артерию на 70% и более. В 2009 г М. Cournot с соавт. показали, что относительный риск развития осложнений у лиц, не имеющих жалоб, зависит от результатов физикального и инструментального обследования. При положительном результате стресс-теста (тредмил, велоэргометрия) относительный риск равен 3,7, при выслушивании шума над бедренной артерией – 3,0, при наличии АСБ в сонной артерии – 3,8, при утолщении комплекса интима-медиа – 2,3 [19]. Однако требуется проведение больших крупномасштабных исследований по оценке прогноза у больных с субклиническим атеросклерозом для уточнения возможности использования данного параметра как независимого фактора риска острых сосудистых осложнений и разработке рекомендаций по изменению тактики ведения больных.

Список литературы.

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
2. ESH-ESC Guidelines committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 25:1105-87
3. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. - 2011 – Saunders.
4. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract.* 2008 Aug;62(8):1246-54. Epub 2008 Jun 28. Review.
5. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14.
6. Koskinas K, Chatzizisis Y, Baker A, et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Current Opinion in Cardiology.* 24(6):580-590, November 2009.
7. Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. *Drugs.* 1998;56 Suppl 1:9-13.
8. Kottke TE. The lessons of COURAGE for the management of stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 5;58(2):138-9.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007 Sep;25(9):1751-62
10. Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology.* 2008 Jun 10;70(24 Pt 2):2401-9.
11. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):1002-44.

12. Ramkumar PG, Mitsouras D, Feldman CL, et al. New advances in cardiac computed tomography. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:596-603.
 13. Lindner JR. Molecular imaging of vascular phenotype in cardiovascular disease: new diagnostic opportunities on the horizon. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:343-50.
 14. Morishige K, Kacher D, P. Libby et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Enhanced With Superparamagnetic Nanoparticles Measures Macrophage Burden in Atherosclerosis *Circulation.* 2010 ; 122: 1707–15.
 15. Calfon MA, Rosenthal A, Mallas G, et al. In vivo near infrared fluorescence (NIRF) intravascular molecular imaging of inflammatory plaque, a multimodal approach to imaging of atherosclerosis. *J Vis Exp.* 2011 Aug 4;(54).
 16. Jaffer FA, Calfon MA, Rosenthal A, et al. Two-dimensional intravascular near-infrared fluorescence molecular imaging of inflammation in atherosclerosis and stent-induced vascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 21;57(25):2516-26.
 17. Stein JI, Korcarz C.E. et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 21:93-111.
 18. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G. et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study)(1). *Atherosclerosis* 2001;156:379-387.
 19. Cournot M, Taraszkieicz D, Cambou J. et al. Additional Prognostic Value of Three Tests for Coronary Risk Assessment: Results. *Am Heart J* 2009;158:845-851.
-