

СОДЕРЖАНИЕ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	7
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	8
ГЛАВА 1. АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ	12
1.1. Морфологические особенности периферических артерий	12
1.2. Клиническая анатомия периферических артерий	13
1.2.1. Клиническая анатомия экстракраниальных отделов ветвей дуги аорты	13
1.2.2. Клиническая анатомия артерий нижних конечностей	16
1.2.3. Клиническая анатомия брюшной аорты, мезентериальных и почечных артерий	17
Список литературы к главе 1	20
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ	23
2.1. Клинические формы заболевания сонных и позвоночных артерий	24
2.2. Клинические формы заболевания артерий верхних конечностей	26
2.3. Клинические формы заболевания почечных артерий	27
2.4. Клинические формы заболевания мезентериальных артерий	29
2.5. Клинические формы заболевания артерий нижних конечностей	32
Список литературы к главе 2	36
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ	41
3.1. Диагностика атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов ветвей дуги аорты	41
3.1.1. Дуплексное ультразвуковое исследование	41
3.1.2. Магнитно-резонансная ангиография	43
3.1.3. Компьютерная томоангиография	44
3.1.4. Инвазивная ангиография (цифровая субтракционная ангиография)	44
3.2. Диагностика атеросклеротического поражения артерий верхних конечностей	45
3.2.1. Измерение артериального давления на верхних конечностях	45
3.2.2. Дуплексное ультразвуковое исследование	46
3.2.3. Компьютерная томоангиография и магнитно-резонансная ангиография	46
3.2.4. Цифровая субтракционная ангиография	46
3.3. Диагностика атеросклеротического поражения почечных артерий	47
3.3.1. Дуплексное ультразвуковое исследование	47
3.3.2. Магнитно-резонансная ангиография	47

3.3.3. Компьютерная томоангиография.....	49
3.3.4. Цифровая субтракционная ангиография и оценка градиента давления.....	50
3.3.5. Прочие методы исследования.....	50
3.4. Диагностика атеросклеротического поражения мезентериальных артерий.....	50
3.4.1. Дуплексное сканирование мезентериальных артерий.....	50
3.4.2. Магнитно-резонансная ангиография.....	52
3.4.3. Компьютерная томоангиография.....	52
3.4.4. Цифровая субтракционная ангиография.....	52
3.4.5. Функциональное тестирование (верификация мезентериальной ишемии).....	52
3.5. Диагностика атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.....	54
3.5.1. Лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления и пальце-плечевой индекс систолического артериального давления.....	54
3.5.2. Физиологическое тестирование.....	55
3.5.3. Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.....	56
3.5.4. Магнитно-резонансная ангиография и компьютерная томоангиография.....	56
3.5.5. Цифровая субтракционная ангиография.....	58
3.5.6. Прочие методы.....	58
Список литературы к главе 3.....	61
ГЛАВА 4. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ ...	67
4.1. Концепция нестабильной атеросклеротической бляшки: история и перспективы.....	67
4.2. Ультразвуковые методики в оценке атеросклеротических бляшек.....	69
4.3. Магнитно-резонансная томография.....	74
4.4. Компьютерная томоангиография.....	75
4.5. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография.....	76
4.6. Инвазивные методы оценки атеромы.....	77
Список литературы к главе 4.....	84
ГЛАВА 5. ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	91
5.1. Заболевания артерий каротидного бассейна у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	91
5.2. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	96
5.3. Заболевания мезентериальных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	100
5.4. Клиническое значение заболевания периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	105
Список литературы к главе 5.....	109

ГЛАВА 6. ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

6.1. Особенности атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.....	114
6.2. Сосудистая жесткость, атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа.....	123
6.3. Показатели локальной и регионарной сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.....	127
Список литературы к главе 6.....	132

ГЛАВА 7. ПОРАЖЕНИЕ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

7.1. Анализ структуры патологии внутренних органов у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.....	147
7.2. Анализ структуры заболеваний органов пищеварения у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.....	154
7.3. Анализ клинических проявлений заболеваний органов пищеварения у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.....	158
7.4. Анализ особенностей клинических проявлений и течения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшной аорты.....	165
Список литературы к главе 7.....	190

ГЛАВА 8. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ.....

8.1. Медикаментозная терапия заболеваний периферических артерий.....	192
8.1.1. Липидснижающая терапия.....	192
8.1.2. Антитромботическая терапия (деагреганты и антикоагулянты).....	195
8.1.3. Антигипертензивная терапия.....	200
8.1.4. Лечение сахарного диабета у пациентов с заболеванием периферических артерий.....	202
8.1.5. Лечение перемежающейся хромоты (симптоматическая терапия).....	205
8.1.6. Вакцинация против гриппа.....	208
8.1.7. Отказ от курения, в том числе фармакотерапия никотиновой зависимости.....	208

8.1.8. Профилактика утраты тканей конечностей у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей	209
8.2. Реваскуляризация периферических артерий: показания, алгоритмы отбора пациентов для консультации ангиохирурга	210
8.2.1. Заболевание ветвей дуги аорты	210
8.2.2. Заболевание артерий верхних конечностей	211
8.2.3. Хроническая мезентериальная ишемия	212
8.2.4. Заболевание почечных артерий	212
8.2.5. Заболевание артерий нижних конечностей	212
Список литературы к главе 8	214

ГЛАВА 9. ПОРАЖЕНИЕ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

9.1. Актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени	219
9.2. Роль биомеханических факторов в патогенезе мезентериального атеросклероза	223
9.3. Роль нарушений мезентериального кровообращения в поражении печени	224
9.4. Показатели биохимического исследования периферической крови у больных пожилого и старческого возраста с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от выраженности мезентериального атеросклероза	226
Список литературы к главе 9	231

ГЛАВА 2.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (ЗПА) к данной группе состояний относятся следующие клинические формы поражения периферических сосудов: симптомное поражение того или иного сосудистого бассейна (как острое, так и стабильное); субклиническое поражение сосудистого бассейна с его стенозированием на 50% и более [1]. Необходимо кратко остановиться на субклинических формах ЗПА (далее — ниже). В данной монографии, как и в указанных выше клинических рекомендациях ЕОК, речь идет о субклинических ЗПА как атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях (АССЗ). Рассматривать субклинический атеросклероз как самостоятельное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) можно в том случае, если данное бессимптомное поражение той или иной сосудистой территории является клинически значимым (clinically relevant) [2]. Стенозирование сосуда более чем на 50% по диаметру является в данном контексте пороговым значением, превышение которого и будет свидетельствовать о клинической значимости даже бессимптомного (в данный момент времени) поражения. В большинстве случаев это объясняется тем, что при бессимптомных стенозах артерий 50% и болеекратно возрастает риск клинической манифестации ССЗ (как в данном бассейне, так и в отдаленных), а также происходит нарушение локальной гемодинамики (так называемая гемодинамическая значимость поражения) [2]. Таким образом, бессимптомный атеросклероз может рассматриваться как АССЗ только в случае стенозирования сосуда более чем на 50%. В соответствии с этим пациенты данной категории стратифицируются в группу пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и будут требовать соответствующих лечебно-профилактических мер [3]. Так, в рекомендациях ЕОК 2016 года по кардиоваскулярной профилактике к категории пациентов очень высокого риска ССЗ относятся пациенты с «документированным ССЗ, клинически или по данным визуализирующих методов исследования» («documented CVD, clinical or unequivocal on

imaging»). Речь в данном случае, в том числе идет о «клинически значимом» бессимптомном атеросклерозе. Напротив, пациентов с бессимптомным атеросклерозом, выявленным при проведении визуализирующих методов исследования, и умеренным стенозированием просвета сосудов (менее 50%; как правило, 20–49%) нельзя рассматривать (при отсутствии прочих оснований) как пациентов с АССЗ! В данном случае речь идет об «истинно» субклиническом атеросклерозе. Очевидно, что большинство бессимптомных пожилых пациентов, подвергнутых комплексной визуализации, будут относиться к данной категории пациентов ввиду высокой частоты обнаружения среди этой когорты диффузного нестенозирующего атеросклероза [2]. В соответствии с клиническими рекомендациями такие пациенты будут иметь высокий риск ССО: «наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации» [4].

Далее следует описание клинических вариантов ЗПА.

2.1. Клинические формы заболевания сонных и позвоночных артерий

К вариантам заболевания сонных и позвоночных артерий относятся:

I. Цереброваскулярные события (вследствие атеросклероза сонных и/или позвоночных артерий, но не кардиоэмболического генеза).

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) — короткий эпизод неврологической дисфункции, вызванный мозговой ишемией или ишемией сетчатки, с клиническими симптомами, длящимися менее 1 часа, не сопровождающийся инфарктом мозга [5]. В целом ряде клинических рекомендаций временной промежуток для диагностики ТИА по-прежнему составляет 24 часа. ТИА относится к преходящим нарушениям мозгового кровообращения вследствие кратковременной локальной ишемии мозга в каротидной или вертебробазилярной системе.

Ишемический инсульт — клинический синдром, обусловленный острой фокальной церебральной ишемией, приводящей к инфаркту (зона ишемического некроза) головного мозга [6].

Бессимптомный («немой») ишемический инсульт — подтвержденный по данным нейровизуализации или морфологического исследования церебральный и/или ретинальный инфаркт в отсутствие указаний в анамнезе на наличие симптомов острой неврологической дисфункции. У пациентов старше 70 лет распространенность данного типа ишемического инсульта составляет в среднем 10–20%, достигая 30% у пациентов с заболеванием сонных артерий [7, 8].

В соответствии с существующей концепцией патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения атеросклероз сонных и позвоночных артерий обуславливает развитие атеротромботического ишемического инсульта или ТИА [9]. По классификации Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST, 2014) это соответствует ишемическому инсульту вследствие атеросклероза крупных артерий — «large artery atherosclerosis» [10]. На атеротромботический ишемический инсульт приходится до 54% от всех ишемических инсультов [11].

Существует несколько патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие ишемического инсульта и/или ТИА у пациентов с атеросклеротическим заболеванием каротидных и/или вертебральных артерий [12]:

- церебральная гипоперфузия, наблюдающаяся как при окклюзионном поражении, так и при стенозах экстракраниальных сосудов 50% и более, особенно при вовлечении нескольких магистральных артерий головы;
- артерио-артериальная эмболия, когда АСБ в экстракраниальных артериях становится источником эмболов, попадающих с током крови в интракраниальные сосуды. Атерома может служить источником эмбологенных субстратов в результате ее разрыва или эрозии покрышки АСБ с последующим формированием тромбоцитарного тромбоза, структурной дезинтеграции сосудистой стенки вследствие диссекции субинтимальной гематомы;
- экспансия тромба из окклюзированной ВСА на интракраниальные отделы.

II. Бессимптомное атеросклеротическое стенозирование сонных и/или позвоночных артерий 50% и более.

В общей популяции лиц старше 40 лет бессимптомные стенозы 50% и более встречаются примерно в 0,4–4,2% случаев [13, 14]. Распространенность при этом существенно варьирует в зависимости от пола и возраста, наибольшая частота наблюдается среди мужчин старше 70 лет — 12,5% (95% ДИ 7,4–20,3%).

Основными факторами риска развития значимых стенозов экстракраниальных ветвей дуги аорты являются возраст более 70 лет, увеличивающий ОР наличия у пациента заболевания сонных артерий в 2 раза, семейный анамнез инсульта — в 7,1 раза, дислипидемия — в 4 раза, курение — в 3,6 раза, сахарный диабет (СД) — в 2,3 раза, мужской пол — в 2,15 раза, артериальная гипертензия (АГ) — в 1,8 раза [15, 16].

2.2. Клинические формы заболевания артерий верхних конечностей

I. Острая ишемия верхних конечностей.

Реальная распространенность острой ишемии верхних конечностей точно не известна, предположительно частота ее составляет 1,3 случая на 100 000 пациентов [17].

В 90% случаев острая ишемия верхних конечностей обусловлена эмболией в артерии конечности, часто кардиогенного происхождения. Менее чем у 10% пациентов острая ишемия верхних конечностей связана с атеросклерозом, как правило, ПкЛА (до 60%), брахиоцефального ствола (19,5%), плечевой артерии (12,0%), подмышечной артерии (6,0%) [18, 19]. У женщин данное состояние встречается почти в 2 раза чаще, чем у мужчин [17].

Традиционно клиника острой ишемии верхних конечностей (равно как и нижних) в англоязычной литературе описывается мнемоническим правилом «six Ps» (шесть «П»): pain (боль), pallor (бледность), paresthesia (парестезия), paralysis (паралич), pulselessness (отсутствие пульса), poikilothermia (похолодание). Гангрена и боль в покое, как правило, развиваются в случае дистального поражения, дистальнее плечевого сустава, так как проксимальнее коллатеральное кровоснабжение развито значительно лучше [20].

II. Хроническая ишемия верхних конечностей и другие варианты хронического поражения артерий верхних конечностей.

В подавляющем большинстве случаев хроническая ишемия верхних конечностей связана с гемодинамически значимым стенозированием ПкЛА. Стенозы ПкЛА 50% и более встречаются в общей популяции с частотой около 2% [21].

Клинически стенозы ПкЛА могут проявляться следующим образом [22]:

- синдром подключичного обкрадывания (steal-syndrome): ретроградный ток крови из ипсилатеральной позвоночной артерии в направлении плечевой артерии в случае выраженного стеноза ПкЛА проксимальнее места отхождения позвоночной артерии. Сопровождается развитием симптомов вертебробазилярной недостаточности при нагрузках, выполняемых верхними конечностями;
- перемежающаяся хромота в верхней конечности;
- у пациентов с перенесенным маммарокоронарным шунтированием (в качестве шунта используется внутренняя грудная артерия — ветвь ПкЛА) стеноз ПкЛА может приводить к появлению (усилению) симптомов ишемии миокарда;

- у пациентов с перенесенным аксило-фemorальным шунтированием стеноз ПкЛА может проявляться появлением (усилением) перемежающейся хромоты в нижних конечностях.

III. Бессимптомный атеросклероз артерий верхних конечностей 50% и более.

Бессимптомное заболевание артерий верхних конечностей может быть диагностировано в случае выявления стенозов 50% и более (чаще всего — ПкЛА). В крупных эпидемиологических исследованиях бессимптомный значимый атеросклероз ПкЛА диагностируют также в случае выявления стойкой асимметрии систолического АД между конечностями 15 мм рт.ст. и более [23]. Распространенность субклинических стенозов ПкЛА составляет в среднем в общей популяции 4,6% [23].

2.3. Клинические формы заболевания почечных артерий

Значимый стеноз почечных артерий (50% и более) наиболее часто клинически проявляется реноваскулярной АГ и/или ишемической болезнью почек. В большинстве случаев ишемическая болезнь почек сочетается с реноваскулярной АГ. Ишемическая болезнь почек может протекать как в форме острого повреждения почек, так и в форме хронической болезни почек (ХБП). Промежуточной формой является быстропрогрессирующая ХБП вплоть до терминальной ХБП, требующей проведения заместительной терапии [24, 25].

I. Реноваскулярная АГ.

Реноваскулярная АГ — это патологическое состояние, развивающееся вследствие стенозирующего заболевания почечных артерий, приводящего к повреждению почечных механизмов регуляции гемодинамики, и характеризующееся длительным и стойким повышением АД 140/90 мм рт.ст. выше [26].

Реноваскулярная АГ среди популяции лиц с АГ наблюдается в 0,5–5,0% [27]. В 90% случаев она обусловлена именно атеросклерозом почечных артерий, в 10% в ее основе лежит фибромускулярная дисплазия. АГ может развиваться при стенозах почечных артерий 50% и более, однако в большинстве случаев реноваскулярная АГ имеет место при стенозах 60–70% и более.

Реноваскулярная АГ может клинически манифестировать целым спектром клинических состояний [1, 26, 28]:

- раннее (менее 30 лет) начало АГ;
- развитие тяжелой АГ в возрасте старше 50–55 лет, ассоциированной с ХБП или хронической сердечной недостаточностью (ХСН);

- стремительное и устойчивое ухудшение ранее контролируемой эссенциальной АГ;
- резистентная АГ;
- внезапно развившийся или рецидивирующий осложненный гипертонический криз (острая левожелудочковая недостаточность, острая гипертензивная энцефалопатия, острое повреждение почек);
- острое снижение почечной функции [повышение креатинина в плазме более чем на 26 мкмоль/л/сут (0,3 мг/дл/сут) или в 1,5 раза от исходного и более] в ответ на применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II);
- необъяснимое уменьшение размера почки или разница между длинами почек более 15 мм.

II. Ишемическая болезнь почек (ишемическая нефропатия).

Ишемическая болезнь почек (ишемическая нефропатия) представляет собой опосредованное ишемией хроническое повреждение паренхимы почек вследствие двустороннего стеноза почечных артерий или одностороннего стеноза почечной артерии единственной почки, проявляющееся в стойком снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м². Снижение СКФ регистрируется примерно в половине случаев стенозирующих поражений почечных артерий [26]. У части пациентов ишемическая болезнь почек может манифестировать в виде острого повреждения почек, быстро прогрессирующего снижения функции почек, а также острого повреждения почек, ассоциированного с приемом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [29].

Таким образом, ишемическая нефропатия в большинстве случаев клинически проявляется как ХБП с низким/нормальным уровнем протеинурии [29]. У подавляющей доли пациентов с ишемической нефропатией имеется также АГ, реноваскулярная по своему генезу.

Истинная распространенность ишемической нефропатии точно не установлена. Среди пациентов с ХБП 5-й стадии ишемическая болезнь почек диагностируется в 11–27% случаев [30].

Морфологически ишемическая болезнь почек представляет собой уменьшение размеров почки, снижение количества функционирующих клубочков и атрофию имеющихся клубочков у пациентов со значимыми стенозами почечных артерий [31]. Гистологическое исследование материалов, полученных при нефрэктомии у пациентов с тяжелыми стенозами почечных артерий, продемонстрировало тяжелую ту-булоинтерстициальную атрофию [32].

III. Бессимптомные стенозы почечных артерий 50% и более.

Выявленные с использованием визуализирующих методик стенозы почечных артерий в отсутствие АГ и признаков ишемической болезни почек.

2.4. Клинические формы заболевания мезентериальных артерий

Атеросклеротическое поражение мезентериальных артерий может быть разделено на различные формы в зависимости от следующих характеристик: симптомное или бессимптомное; острое, хроническое или «острое на хроническом»; вовлеченность сосудов (ЧС, ВБА или НБА; количество сосудов).

I. Острая мезентериальная ишемия.

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) определяется как резкое снижение (или прекращение) мезентериального кровотока с развитием симптоматики, которая может варьировать по времени начала от минут (в случае эмболии) до часов (в случае атеротромбоза). Ведущим симптомом является интенсивная абдоминальная боль, которая может прогрессировать вплоть до развития гангрены кишечника и перитонита в случае отсутствия адекватного лечения [33]. Разновидностью острой мезентериальной ишемии является ОМИ на фоне хронической мезентериальной ишемии (ХМИ), определяемая как ОМИ, развивающаяся у пациентов, ранее имевших типичные симптомы ХМИ («acute on chronic ischaemia»). Отдельной формой ОМИ является не-обструктивная ОМИ, под которой понимается развитие ОМИ, связанной с различными по своему генезу системными нарушениями циркуляции (гиповолемия, шок любого генеза и т.д.), у пациентов в отсутствие значимого поражения мезентериальных артерий.

ОМИ является причиной «острого живота» примерно в 1% случаев, а у пациентов старше 70 лет — в 10% случаев [34]. Распространенность ОМИ по данным исследования, проведенного в Швеции с 1970 по 1982 год, составляет 12,9 на 100 000 человек в год [35]. По данным недавно проведенного исследования в Финляндии заболеваемость ОМИ составляет 7,3 на 100 000 человек в год [36]. Наиболее часто причиной ОМИ является эмболическая окклюзия (например, вследствие фибрилляции предсердий) одного из мезентериальных сосудов ($\approx 50\%$), несколько реже — атеротромбоз (15–25%) [37]. Однако за последние десятилетия отмечается снижение эмболической ОМИ, что связывают с существенным ростом приема антикоагулянтов пациентами, имеющими высокий риск системного тромбоэмболизма [38]. Это ведет к

ГЛАВА 4.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

4.1. Концепция нестабильной атеросклеротической бляшки: история и перспективы

В развитии концепции нестабильной АСБ важнейшую роль сыграли ангиографические исследования пациентов с острым инфарктом миокарда и анализ этих исследований. Так, было установлено, что значительная часть инфарктов миокарда связана с нестенозирующим атеросклеротическим поражением сосуда. В 1989 году J. E. Muller et al. называли такие нестенозирующие атеромы нестабильными АСБ [1].

Одним из первых консенсусных документов, посвященных нестабильной АСБ, был опубликованный в 2004 году научный отчет Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques [2]. Под термином «нестабильная атеросклеротическая бляшка», или «атеросклеротическая бляшка высокого риска», было предложено понимать атеромы, связанные с повышенным риском тромбоза и быстрого прогрессирования степени стенозирования сосуда. Унификация терминологии являлась крайне важным шагом в изучении данного вопроса. Также были описаны варианты атером высокого риска:

- атеромы, склонные к разрыву, — фиброатеромы с тонкой капсулой (покрышкой) (ФАТК, thin-cap fibroatheroma — TCFA). Характеристиками ФАТК являются: богатое липидами атероматозное ядро; тонкая покрышка атеромы (как правило, менее 65 мкм), инфильтрированная макрофагами и лейкоцитами; экспансивное (положительное, позитивное) ремоделирование сосуда в месте АСБ;
- атеромы, склонные к развитию эрозий, — бляшки, насыщенные протеогликанами, часто имеющие толстую покрышку. Ремоделирование сосуда в месте расположения такой атеромы — констриктивное (негативное, отрицательное);
- атеромы с локальными депозитами кальцификатов (calcified nodule).

Несколько позже к классическим гистологическим характеристикам ФАТК были отнесены повышенная неоваскуляризация и кровоизлияние в бляшку [1]. Также были уточнены некоторые другие харак-

теристики. Например, обширное некротическое ядро бляшки, богатое липидами (НЯБЛ), было определено как ядро, составляющее более 24% от общего объема атеромы [1]. Таким образом, выделяют несколько гистологических типов нестабильных бляшек: липидный (ФАТК), воспалительно-эрозивный (с повышенным содержанием протеогликанов) и дистрофически-некротический (с некрозом и кальцинозом) [3, 4].

Вместе с тем концепция нестабильной АСБ в последние годы подвергается серьезным испытаниям. По данным исследования PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree), только 5% ФАТК обуславливают развитие сердечно-сосудистых событий в течение 3,4 года наблюдения [5]. Аналогичные результаты получены в исследованиях VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) и COLOR [6]. То есть большинство так называемых нестабильных атером не приводят к развитию угрожающих пациенту клинических состояний. С другой стороны, значительная часть разрывов АСБ не сопровождается клиническими симптомами [6].

Кроме того, в «эру статинотерапии» произошли существенные изменения как в спектре факторов риска атеросклероза (например, снижение частоты пассивного курения), так и в структуре острого коронарного синдрома (увеличение случаев острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST) [7]. Это отразилось и на изменении структуры атером у пациентов, получающих статины: отмечается снижение объема НЯБЛ и увеличение содержания соединительной ткани. Такие атеромы достаточно устойчивы к разрыву. ФАТК стали существенно реже встречаться у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами. По данным ряда исследований, в настоящее время доминирующим механизмом развития острого коронарного синдрома является эрозия покрышки фенотипически стабильной, устойчивой к разрыву атеромы [7]. Особенно часто клинически релевантные эрозии АСБ встречаются у пожилых пациентов, женщин и больных сахарным диабетом.

Подобные результаты привели к тому, что все чаще высказываются мнения о нецелесообразности выявления нестабильных АСБ и необходимости пересмотра самой концепции нестабильной бляшки [8].

Конкретные морфологические особенности атеромы, ассоциирующиеся с увеличением риска ее дестабилизации, модифицируются индивидуальными характеристиками пациента, реализующими свои эффекты (как протективные, так и дестабилизирующие) на различных уровнях.

Предполагается, что состояние системы гемостаза детерминирует цепь событий, возникающих после разрыва или эрозии атеромы. Реак-



Рис. 4.1. Нестабильный пациент [10]

ция системы гемостаза на тромбогенный стимул определяет либо развитие атеротромбоза и сердечно-сосудистой катастрофы, либо бессимптомное заживление атеромы. В свою очередь, состояние системы гемостаза также детерминировано различными индивидуальными факторами, как приобретенными (факторы окружающей среды, традиционные факторы риска), так и генетически обусловленными [8]. Таким образом, вводятся концепции «нестабильной крови» и в целом — «нестабильного пациента» [9]. Нестабильная бляшка — лишь одна из составляющих данной мозаики (рисунок 4.1).

Прогностические и диагностические модели, инкорпорирующие в себя данные визуализации атеромы, исследования системы гемостаза, состояния миокарда («нестабильный миокард») и факторы, связанные с пациентом, должны прийти на смену концепции нестабильной АСБ [6].

4.2. Ультразвуковые методики в оценке атеросклеротических бляшек

ДУС позволяет оценить размер АСБ, ее форму, поверхность и структуру.

Размер АСБ может быть оценен несколькими способами. Plaque score (PS, общий размер) АСБ определяется как суммарная высота всех атером, визуализированных в сонных артериях, без учета их длины [11, 12]. Высота атеромы измеряется в поперечном сечении, в каждом из четырех сегментов сонных артерий с обеих сторон [13].

По данным N. Morito et al. (2008), увеличение PS на единицу ассоциировалось с увеличением ОР наличия значимого стеноза коронарных артерий в 1,33 раза (95% ДИ 1,20–1,48; $p < 0,05$) [14]. Увеличение PS более 5 является независимым предиктором высокого балла по шкале SYNTAX с чувствительностью 96,1% [13]. Кроме того, увеличение PS более 5 являлось независимым предиктором смерти от ССЗ (ОР 3,90; 95% ДИ 1,47–10,4) [15].

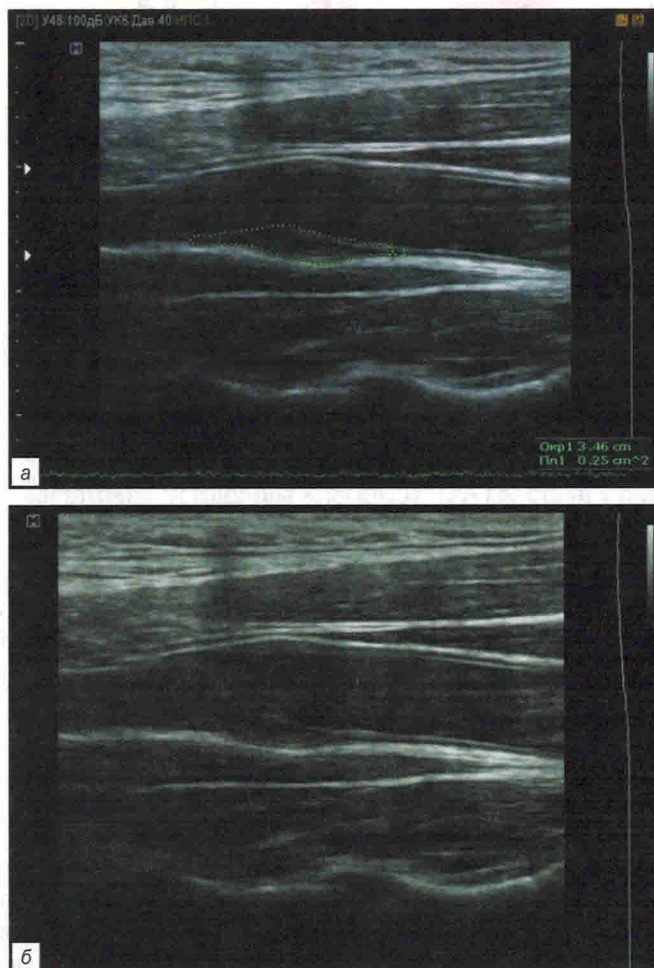


Рис. 4.2. Измерение площади АСБ в сонной артерии

Суммарная площадь АСБ (total carotid plaque area, ТСРА) также позволяет количественно оценить размер атеромы. В продольной позиции, позволяющей достигнуть наилучшей визуализации АСБ, в режиме ручной трассировки измеряется площадь АСБ. Указанные измерения проводятся для каждой визуализируемой АСБ с последующим расчетом суммарного показателя [16, 17]. На рисунке 4.2 представлен пример измерения площади АСБ в бифуркации сонной артерии.

Увеличение ТСРА более 46,75 мм² является предиктором наличия у пациента выраженного коронарного атеросклероза [18]. Использование ТСРА в дополнение к Framingham risk score позволило Н. А. Perez et al. (2016) реклассифицировать 24,1% пациентов в категорию высокого риска [19]. По данным М. Matangi et al. (2014), ТСРА более 23,8 мм² ассоциировалась с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [20].

В последние десятилетия активно внедряется в практику трехмерное ультразвуковое сканирование с возможностью интерактивной трехмерной реконструкции сердца и крупных сосудов (3D- и 4D-изображения). Оценка объема АСБ является важнейшим применением данной методики в клинической практике [21]. При проведении ультразвукового сканирования в поперечном сечении с шагом в 1 мм измеряют границы АСБ, затем рассчитывают площадь АСБ в каждом сечении, а суммарная площадь АСБ умножается на расстояние между срезами, что позволяет получить объем атеромы [21, 22]. На рисунке 4.3 представлена схема полуавтоматического измерения объема АСБ [23].

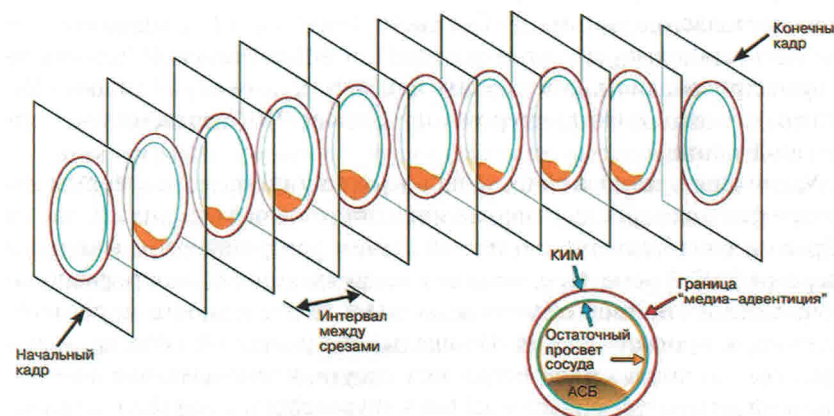


Рис. 4.3. Схема полуавтоматического измерения объема АСБ в модуле полуавтоматического количественного анализа 3D-изображений (заимствовано из [15])

Оценка объема АСБ методом трехмерного ультразвукового сканирования позволяет не только количественно оценить тяжесть атеросклероза той или иной локализации, но может представлять собой более ценный инструмент (в сравнении с 2D-исследованием) в точной оценке прогрессирования заболевания или, наоборот, его обратного развития на фоне терапии [24, 25].

Классификация АСБ с использованием ультразвука возможна на основании двух характеристик: эхогенности и равномерности. Так, атеромы могут быть однородными (гомогенными) и неоднородными (гетерогенными), гипо-, изо- и гиперэхогенными.

Одной из наиболее распространенных классификаций является классификация G. Geroulakos et al. (1993) (таблица 4.1), нашедшая применение в исследовании ACSRS (Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke) [26, 27].

Таблица 4.1

Классификация АСБ

Тип АСБ	Характеристика АСБ
I	Однородные эхонегативные бляшки
II	Преимущественно эхонегативные бляшки с менее чем 50% эхопозитивным компонентом
III	Преимущественно эхопозитивные бляшки с менее чем 50% эхонегативными включениями
IV	Однородные эхопозитивные бляшки
V	Кальцинированные АСБ

Сопоставление данных ДУС и гистологического исследования позволило установить, что гипо- или анэхогенные участки АСБ соответствуют кровоизлиянию в атерому или липидному ядру бляшки [28]. Гиперэхогенные участки атеромы по данным ДУС соответствуют фиброзной ткани.

Увеличение размера гипо- и/или анэхогенной области атеромы является фактором риска развития ипсилатерального инсульта и, таким образом, свидетельствует о нестабильном ультразвуковом фенотипе атеромы [29]. Кроме того, немаловажной является близость расположения гипоехогенной области атеромы к ее поверхности и, соответственно, к просвету сосуда. Площадь гипоехогенной области, непосредственно прилежащей к просвету сосуда, носит название в англоязычной литературе juxtaluminal black (hypoechoic) area (JBA), а ее увеличение является маркером атеромы высокого риска [30]. Установлены линейные взаимосвязи между увеличением данного показателя и ри-

ском инсульта [30]. Так, среди пациентов с JBA менее 4 мм² риск развития инсульта составлял 0,4%, с JBA 8–10 мм² – 3,2%.

Очевидно, что классификация атером, основанная на визуальной оценке эхогенности и гомогенности, является операторзависимой. С целью объективизации оценки структуры АСБ были разработаны диагностические методики, основанные на GSM-анализе (Grey Scale Median, медиана серой шкалы) [31]. Методика заключается в количественном определении эхогенности атеромы. Изображения АСБ подвергаются компьютерной обработке, при этом на изображении выбираются референсные зоны, такие как просвет сосуда (GSM 0–5) и его адвентициальный слой (GSM 185–195), проводится нормирование изображения, затем оценивается эхогенность бляшки. По соотношению участков с низкой (GSM менее 50) или высокой (GSM более 50) эхогенностью можно судить об однородности атеросклеротической бляшки. По данным исследования ACSRS, пациенты с атероматозом, чьи значения GSM составляли более 30, имели риск инсульта 0,6%; в то время как пациенты с АСБ, имеющими значения GSM 15–30 – 1,6%; GSM менее 15 – 3,6% [32]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день существует большое количество компьютерных программ для проведения GSM-анализа, что сопряжено с наличием различных отрезных значений, позволяющих диагностировать нестабильную атерому [33]. С другой стороны, визуальная оценка АСБ, проведенная опытным оператором, дает результаты, сопоставимые с GSM-анализом [34].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением – относительно новая диагностическая методика, позволяющая улучшить визуализацию границы раздела стенки артерии – сосуд, повышая точность определения ТКМ, степени стенозирования, а также оценить неоваскуляризацию АСБ. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет увидеть новые тонкие механизмы дестабилизации атеромы, которые при стандартном исследовании недоступны [35]. Триггерами формирования сосудов в атероме являются гипоксия и воспаление [36]. Неоваскуляризация АСБ является одной из основных характеристик атеромы, свидетельствующих о ее нестабильности, тенденции к прогрессированию и разрыву [37]. По результатам целого ряда исследований было установлено, что ультразвуковое исследование с контрастным усилением достаточно точно позволяет оценить неоваскуляризацию АСБ при сравнении с гистологическим исследованием [37].

Оценка поверхности атеромы – важная опция, доступная при проведении ДУС. Зачастую оператор проводит лишь качественную

оценку поверхности атеромы [38]. Так, атеромы в зависимости от ультразвуковой морфологии их поверхности разделяют на три категории: гладкие (smooth), нерегулярные и изъязвленные [39]. Имеются различные критерии ulcerации АСБ. Например, согласно одним из них изъязвлением атеромы считается углубление, длина которого составляет минимум 2 мм и глубина — минимум 2 мм, в котором определяется кровоток в режиме цветовой или энергетической доплерографии [38, 40].

ДУС не является оптимальным методом диагностики, позволяющим выявлять изъязвления АСБ, так как чувствительность его составляет 23–47%, специфичность — около 75% [39]. Также отмечаются достаточно слабые корреляции между ультразвукографическими характеристиками поверхности атеромы и гистологическими находками [41].

4.3. Магнитно-резонансная томография

МРТ имеет ряд преимуществ в визуализации АСБ в сравнении с другими методиками. Лучшая разрешающая способность МРТ в сравнении с ДУС, отсутствие ионизирующего излучения и достаточная точность в визуализации кальцинированных структур (в сравнении с КТ) обуславливают широкое использование МРТ в оценке атеросклеротического поражения сосудов.

МРТ позволяет достаточно точно проводить измерения размера (объема/бремени) атеромы, при этом ошибка в оценке объема АСБ в сонных артериях составляет около 3,5% [42]. В связи с этим МРТ является ценным инструментом, позволяющим оценивать прогрессирование поражения или регрессирование атеромы под действием различных терапевтических агентов [43].

Одной из наиболее ценных возможностей МРТ при визуализации АСБ является выявление кровоизлияний в атерому. Это связано со значительным укорочением времени релаксации T1 в области кровоизлияния, вызванным накоплением метгемоглобина, в сравнении с окружающими тканями [44]. Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике кровоизлияний в бляшку составляют 82–96 и 74–100% соответственно [45].

Визуализация покрышки АСБ с помощью МРТ представляется достаточно затруднительной. Это связано с тем, что толщина покрышки атеромы составляет в среднем 100–500 мкм, в то время как разрешающая способность МРТ, как правило, более 500 мкм [46]. В то же время в случае, если толщина покрышки атеромы приближается к 500 мкм или несколько превышает данное значение, в режиме времяпролетной МРА такая покрышка будет визуализироваться в виде темной полосы,

отделяющей просвет сосуда от ядра бляшки [47]. Отсутствие подобной полосы свидетельствует о тонкой покрышке атеромы, а ее прерывистость — о разрыве [46]. Кроме того, в более поздних исследованиях было установлено, что при проведении МРТ с усилением гадолинием он накапливается преимущественно в покрышке бляшки, а не в ее ядре. Это также позволяет лучше визуализировать покрышку бляшки в виде яркой полосы, покрывающей атерому. Чувствительность и специфичность МРТ в выявлении нестабильной покрышки атеромы составляют 81–100 и 80–96% соответственно [45]. Ulcerацию атеромы МРТ позволяет диагностировать с чувствительностью 80% и специфичностью 82,3% [39].

Визуализация некротического ядра атеромы, богатого липидами, — другая опция МРТ. Базовыми подходами в данном случае являются контраст-усиленное T1-взвешенное изображение (CE-T1W) или T2 взвешенное изображение [46, 48, 49]. При этом CE-T1W является методом выбора, позволяющим более точно визуализировать НЯБЛ, оценить его размер, а также покрышку атеромы. Отмечается высокая чувствительность и специфичность МРТ в выявлении НЯБЛ, особенно при его размерах более 2 мм² [50].

4.4. Компьютерная томоангиография

КТА является ценным диагностическим инструментом в оценке АСБ. В настоящее время это единственный неинвазивный метод оценки АСБ в коронарных артериях, используемый в клинической практике [51].

КТА позволяет оценить наличие атеромы, площадь НЯБЛ, степень кальцификации, характер ремоделирования коронарной артерии в месте АСБ [52]. Измеренное при КТА бремя АСБ в сосудах достаточно точно совпадает с результатами, полученными при инвазивном внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ) и гистологическом исследовании [53]. Впрочем, в визуализации «мягких» (не содержащих кальций) участков атеромы КТА существенно уступает МРТ [54]. Стандартный протокол КТА позволяет провести достаточно «грубую» классификацию атером: кальцифицированные (плотность более 220 HU у более чем 50% площади АСБ), «мягкие» и смешанные (плотность более 220 HU у менее чем 50% площади АСБ, в среднем — 67–104 HU) [55, 56].

В соответствии с различными характеристиками затухания от тканей, составляющих АСБ, КТ позволяет провести анализ структуры АСБ и соотношения различных компонентов: фиброзной ткани (30–150 HU),

НЯБЛ (менее 30–20 НУ), кальцификатов и т.д. Диагностическая точность КТ в анализе композиции АСБ соответствует таковой у ВСУЗИ, за исключением анализа состава фиброатером с тонкой капсулой (покрышкой) [57]. Использование двухэнергетической КТ позволяет существенно улучшить визуализацию некротического ядра атеромы и ФАТК [58]. В научных исследованиях нашла применение КТ-микроскопия (microscopic CT), позволяющая получить 3D-изображение высокого разрешения с размером вокселя 20–28 мкм (стандартный размер вокселя – 0,4 мм) [55]. Это делает возможным более точную оценку композиции АСБ и неоваскуляризации.

4.5. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография

Эмиссионная компьютерная томография – метод радиоизотопного исследования, основанный на регистрации излучения введенного в организм радионуклида и последующем построении послойных изображений. В зависимости от используемых радиофармацевтических препаратов и цели исследования различают следующие виды эмиссионной компьютерной томографии: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [59]. Методика визуализации заключается в метке радионуклидом различных биологически активных веществ с последующей визуализацией распределения радиофармпрепарата в организме. Несмотря на то, что ОФЭКТ является более доступным методом для клинической практики, возможности ПЭТ в целом выше. Это связано с тем, что для ПЭТ используются испускающие позитроны изотопы фтора, углерода, азота и кислорода, то есть элементов, которые естественным образом вступают в химические реакции со многими лигандами с образованием ковалентных связей. В то же время изотопы, непосредственно испускающие гамма-излучение и используемые для ОФЭКТ, представляют из себя металлы и галогены. Метка химических соединений такими элементами более сложна [60]. Поэтому в большинстве исследований используется позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) вследствие лучшей пространственной разрешающей способности и лучшей количественной оценки биологических процессов [59]. ПЭТ позволяет количественно оценивать патофизиологические процессы, ведущие к дестабилизации атеромы.

При проведении ПЭТ используются различные специфические радиолиганды для таргетирования определенных патофизиологических процессов, ассоциированных с развитием и дестабилизацией АСБ: воспаления [таргетирование макрофагов с помощью

18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) или лигандов к рецепторам соматостатина], микрокальцификации (18F-фторид натрия) и гипоксии (18F-фторомизонидазол) [61]. Наиболее часто в исследованиях атеросклероза применяется ФДГ, накапливающаяся в метаболически активных провоспалительных макрофагах в атеромах, активность воспаления в которых наиболее высока, то есть в нестабильных АСБ. Степень накопления ФДГ в атеромах умеренно коррелирует с активностью воспаления по данным гистологического исследования [62]. Регистрация КТ-изображения совместно с ПЭТ позволяет лучше локализовать сигналы от исследуемых сосудов [63].

ПЭТ-КТ, помимо прочего, позволяет оценить влияние различных терапевтических агентов на метаболизм АСБ, в том числе на активность воспаления [64]. Так, в целом ряде исследований было установлено дозозависимое снижение поглощения ФДГ атеромами на фоне терапии статинами [65].

4.6. Инвазивные методы оценки атеромы

Система для проведения ВСУЗИ состоит из специального катетера со встроенным на его конце ультразвуковым датчиком и консоли, где изображение формируется, обрабатывается и демонстрируется. Катетеры имеют диаметр 0,9–1,1 мм и проводятся в сосуд через стандартные направляющие катетеры для эндоваскулярного лечения. Ультразвуковой датчик на кончике катетера способен вращаться с частотой около 1800 оборотов в минуту, позволяя получить изображения сосуда в поперечном сечении [66]. Системы для ВСУЗИ могут быть интегрированы в ангиографическую установку [67].

Ограничениями ВСУЗИ являются: невозможность визуализации интимы; недоступность изучения сосудов, диаметр просвета которых меньше 1,5 мм; низкая чувствительность при выявлении тромбов и инвазивность [68]. Возможности ВСУЗИ расширяются с помощью цифровой постобработки изображения, при которой участки с различной плотностью окрашиваются в разные цвета. Такой анализ получил название «виртуальная гистология» (ВГ) (рисунок 4.4).

Это позволяет разграничить различные гистологические структуры атеромы: липидную, фиброзную и кальцинированную [70]. При ВГ всем компонентам АСБ в зависимости от плотности присваивается цветная кодировка: зеленый (фиброзная ткань), светло-зеленый (фиброзная и жировая ткань), красный (НЯБЛ) и белый (кальций) [71]. При сравнении значений ВСУЗИ-ВГ с гистологическими данными было установлено, что чувствительность в определении каль-

цификации составляет 71,4%, фиброза — 99,4%, фибролипидной ткани — 85,9%, некротических масс — 83,4% [72].

Спектр задач, решаемых с помощью ВСУЗИ в клинической практике: выявление рентгеннегативного (не выявляемого при проведении стандартной ангиографии) атеросклероза; оценка значимости пограничных стенозов (40–70% по данным стандартной ангиографии); оценка характеристик АСБ и выявление нестабильных и осложненных атером; сопровождение при выполнении стентирования артерий (оценка оптимального позиционирования стента и т.д.) [73, 74].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод светооптической визуализации сосудистой ткани с сверхвысокой разрешающей способностью (10–20 мкм) [75]. Способ получения изображения при внутрисосудистой ОКТ близок к ультразвуковому, но для визуализации используют не звуковые, а инфракрасные волны. В последние годы достигнут значительный прогресс в развитии новой версии ОКТ, основанной на спектральной интерферометрии, — спектральной ОКТ. Она позволяет получать изображения со скоростью 3000–4000 кадров в секунду, что обеспечивает возможность регистра-

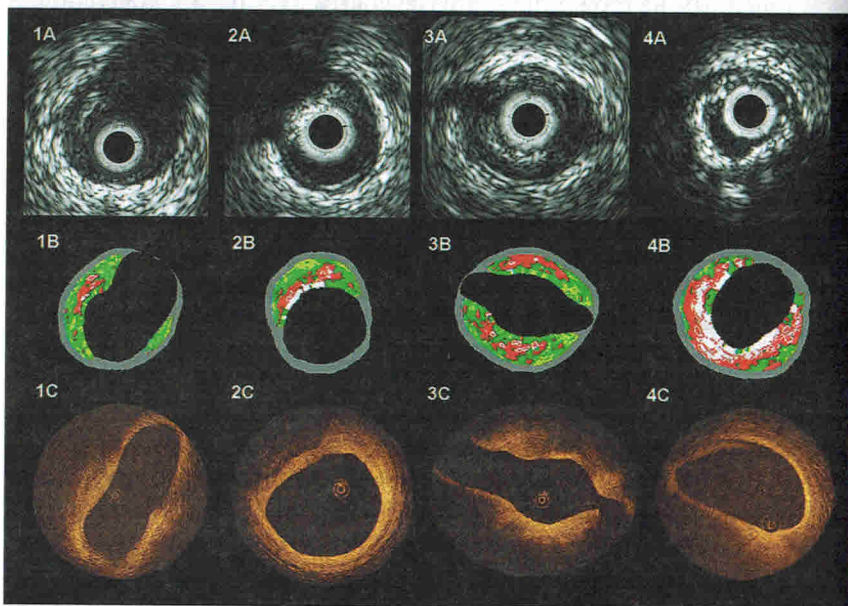


Рис. 4.4. Визуализация нестабильных атером с помощью ВСУЗИ (А), ВГ-ВСУЗИ (В), оптической когерентной томографии (С): 1 — фиброатерома; 2 — кальцинированная фиброатерома; 3 — ФАТК; 4 — кальцинированная ФАТК. Заимствовано из [69]

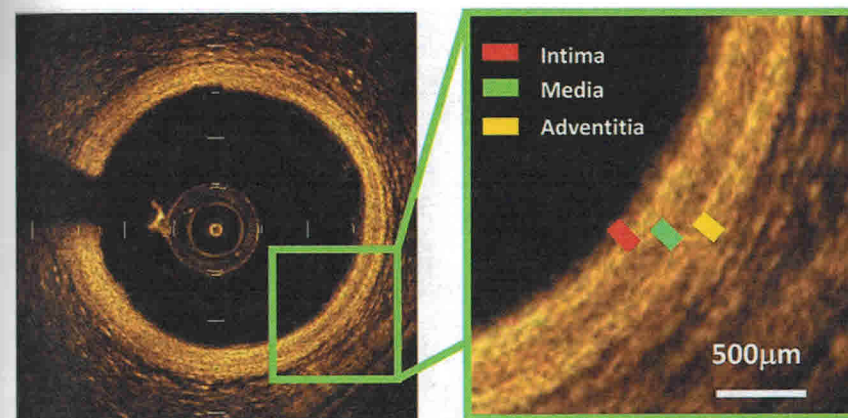


Рис. 4.5. Нормальное строение стенки сосуда по данным ОКТ (заимствовано из [77])

ции ОКТ-кадра в момент прохождения рентгеноконтрастного агента в просвете сосуда [76].

Разрешающая способность светового датчика (интерферометра) в десять раз выше ультразвукового. ОКТ позволяет с высокой точностью визуализировать стенку артерии. На оптических когерентных томограммах интима представлена ярким сигналом внутренней эластической мембраны, медиа — темным и однородным сигналом, адвентиция — сигналом высокой интенсивности (рисунок 4.5) [68].

ОКТ позволяет визуализировать атеросклеротические изменения сосудистой стенки на ранних стадиях, вплоть до увеличения толщины интимы и/или медиа [78]. Также ОКТ представляет возможность детальной оценки морфологии АСБ и наличия различных вариантов осложненных АСБ (таблица 4.2, рисунки 4.6, 4.7) [78].



Рис. 4.6. Варианты осложненной атеромы: изображение 1 — разрыв покрышки атеромы (* — пространство, которое было заполнено липидами); изображение 2 — эрозия бляшки с тромбом; изображение 3 — кальцификат (указан стрелкой); заимствовано из [77]