

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2-004.6-07

Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли?

А. Н. Сумин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Контактная информация:
Сумин Алексей Николаевич,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бул., д. 6, г. Кемерово,
Россия, 650002.
Тел.: +7(3842)64-44-61.
E-mail: an_sumin@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
13.01.17 и принята к печати 19.01.17.*

Резюме

В настоящей статье обсуждается клиническая и прогностическая значимость наличия мультифокального атеросклероза, то есть сочетанного атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов. Также рассматриваются вопросы диагностики субклинических форм мультифокального атеросклероза.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, субклинический атеросклероз, диагностика

Для цитирования: Сумин А. Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли? Артериальная гипертензия. 2017;23(1):69–73. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73.

Subclinical multifocal atherosclerosis: should it be detected?

A. N. Sumin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Corresponding author:
Alexei N. Sumin,
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnoviy boulevard, Kemerovo,
650002 Russia.
Phone: +7(3842)64-44-61.
E-mail: an_sumin@mail.ru

*Received 13 January 2017;
accepted 19 January 2017.*

Abstract

The paper discusses the clinical and prognostic role of multifocal atherosclerosis, namely co-existent atherosclerotic lesions of several arteries. In addition, the issues of the diagnosis of subclinical multifocal atherosclerosis are reviewed.

Key words: multifocal atherosclerosis, subclinical atherosclerosis, diagnostics

For citation: Sumin AN. Subclinical multifocal atherosclerosis: should it be detected? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1):69–73. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73.

Атеросклероз — это системный процесс, и поражение нескольких артериальных бассейнов той или иной степени является скорее правилом, чем исключением. Однако проблемой мультифокального атеросклероза (МФА) ранее занимались преимущественно сердечно-сосудистые хирурги, которые у больных с гемодинамически значимыми стенозами в двух и более артериальных бассейнах, требующих реконструктивных операций, разрабатывали оптимальную тактику этапного или одномоментного оперативного лечения. После исследования REACH, в котором было показано неблагоприятное влияние МФА на прогноз у больных с клиническими проявлениями атеротромбоза в одном или нескольких артериальных бассейнах [1], к данной проблеме было привлечено внимание и кардиологов [2]. Дальнейшие исследования показали, что при наличии клинически значимого поражения в одном из артериальных бассейнов наличие субклинических изменений в других бассейнах также неблагоприятно влияет на прогноз [3]. Как следствие, например, у больных ишемической болезнью сердца предложено проводить активный скрининг состояния экстракраниальных артерий [2], при периферическом атеросклерозе — состояния коронарных артерий [4] и тому подобное. Поскольку распространенность атеросклероза является неблагоприятным прогностическим признаком, следующим логичным шагом выглядит выявление мультифокального поражения на более ранних субклинических стадиях для проведения активных профилактических мероприятий. Не менее важной является задача поиска факторов, ассоциированных именно с наличием мультифокального субклинического атеросклероза. Этой проблеме посвящена статья, опубликованная в журнале [5], в которой авторы пытались понять, почему у пациента такой системный процесс, как атеросклероз, проявляется преимущественным поражением в том или ином артериальном бассейне, либо сразу в нескольких. Привлекает также замысел авторов выявить такие закономерности именно на субклинических стадиях заболеваний, когда еще нет влияния появившихся

симптомов заболевания либо атеротромботических осложнений. Кроме того, обращает на себя внимание большой объем проведенных обследований, который сам по себе позволяет получить достаточный массив первичных данных для обоснования выводов исследования. Например, обследованным проводили стресс-эхокардиографию, тредмилметрию, цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей, компьютерную томографическую ангиографию, коронароангиографию (КАГ), определяли уровень гомоцистеина, С-реактивного белка, фибриногена, наличие дислипидемии.

В данной статье показано, что среди обследованных мужчин среднего возраста без клинических проявлений атеросклеротического поражения артериальных бассейнов при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний преобладает мультифокальный субклинический атеросклероз (он выявлен у 81 % обследованных), в то же время изолированное субклиническое поражение коронарных артерий — у 8,9 % больных, каротидных — в 4,7 % случаев, поражение артерий нижних конечностей — в 7,4 %. Авторами также показано, что субклинический МФА имеет непосредственную связь не только с традиционными компонентами метаболического синдрома, но и с дополнительными лабораторными показателями, такими как гипергомоцистеинемия и увеличение уровня С-реактивного белка. Последнее выглядит вполне логичным — связь маркеров субклинического воспаления и гипергомоцистеинемии с развитием и прогрессированием атеросклероза хорошо известна [6]. Тем не менее, поскольку часть факторов риска атеросклероза коррелирует между собой (например, гипергомоцистеинемия, С-реактивный белок, метаболический синдром), логичным было бы определить, есть ли независимая ассоциация этих факторов с сочетанным атеросклеротическим поражением или нет. Поскольку в статье не проведен соответствующий анализ, видимо, это предстоит осуществить в последующих исследованиях (или публикациях авторов при дальнейшем анализе результатов).

Импонирует стремление авторов статьи [5] выявить субклинические поражения в различных артериальных бассейнах, такой подход можно только приветствовать. Однако набор диагностических тестов, использованных авторами для этой цели, не выглядит оптимальным. Пожалуй, только для патологии экстракраниальных артерий оценка комплекса интима-медиа и выявление атеросклеротических бляшек при цветовом дуплексном сканировании не вызывает вопросов. Для выявления патологии артерий нижних конечностей предлагается использовать оценку лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) при тесте с физической нагрузкой на тредмиле. Понятно, что такой диагностический метод существует, но использование его в клинической практике из-за его громоздкости выглядит малореальным. Наверное, проще было основываться на оценке ЛПИ в покое (при его значениях менее 0,9 уже диагностируется периферический атеросклероз, но клинических симптомов при этом нет — то есть такое состояние вполне укладывается в определение «субклинический атеросклероз артерий нижних конечностей»). При стремлении учитывать еще менее выраженные поражения артерий нижних конечностей вполне можно использовать так называемые «пограничные» значения ЛПИ (в пределах 0,9–1,0), поскольку имеются сведения о неблагоприятном прогностическом значении и таких показателей. Так, в недавно опубликованной работе Такака S. и соавторов (2016) показано: при динамическом наблюдении в течение 8 лет в группе больных с пограничным ЛПИ (0,91–1,00) общая и кардиоваскулярная смертность составила 9,3 и 4,6%, что было выше, чем у пациентов с нормальным ЛПИ (1,01–1,39) — 2,0 и 0,8% соответственно [7]. В регрессионной модели Кокса наличие пограничного ЛПИ было ассоциировано с большей частотой общей (отношение рисков 2,27; $p = 0,005$) и кардиоваскулярной смертности (отношение рисков 3,47; $p = 0,003$). Вполне вероятно, что оценка не только патологических, но и пограничных значений ЛПИ гораздо проще использованного авторами подхода с оценкой ЛПИ после физической нагрузки и более пригодна для скринингового выявления субклинического атеросклероза данной локализации.

Авторами статьи отмечается снижение миокардиального резерва при стресс-эхокардиографии как критерий субклинического поражения коронарных артерий. Не совсем понятна причина такого снижения миокардиального резерва. В статье не отмечено, были ли нарушения локальной сократимости во время стресс-эхокардиографии, также нет сведений, выявлены ли при коронарной ангиографии гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий

(которые могут выявляться и при отсутствии клинических симптомов стенокардии). Следует отметить, что по данным рабочей группы по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов [2] при целенаправленном обследовании пациентов с субклиническим периферическим атеросклерозом частота гемодинамически значимых поражений коронарных артерий высока и составляет до 25% при асимптомных стенозах сонных артерий и до 50% при бессимптомных стенозах артерий нижних конечностей (при ЛПИ < 0,9) [2]. В схожем по дизайну с анализируемой статьей недавнем исследовании у пациентов с субклиническим некоронарным атеросклерозом при проведении мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии (МСКТ-ангиографии) коронарных артерий гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий выявлены у 31,7% больных, а значимые — в 15,3% случаев [8]; то есть выраженные поражения коронарных артерий у какого-то числа таких больных ожидаемы. Соответственно, если нарушения локальной сократимости при стресс-тесте и стенозы были, то отсутствие болевого синдрома в грудной клетке не означает субклинического течения коронарного атеросклероза, клинические проявления в данном случае носят иной характер. Если же таких изменений нет, то непонятен механизм снижения миокардиального резерва. Если это пытаться объяснить артериосклерозом, гипертонической ангиопатией, поражением микроциркуляторного русла, ангиодистоническими нарушениями, коронарными спазмом, дисфункцией эндотелия, метаболическими изменениями в миокарде (как это делают авторы статьи), то остается непонятным, почему эти факторы более выражены при субклиническом атеросклерозе коронарных артерий.

Наконец, выявление субклинического коронарного атеросклероза при инвазивной КАГ. Повидимому, использовать данную методику для диагностики именно субклинического коронарного атеросклероза нецелесообразно. Широкое использование инвазивной КАГ приводит к возникновению так называемой проблемы «чистых» коронарных артерий, то есть в большем числе случаев при КАГ не выявляют обструктивных поражений коронарных артерий [9]. Так, в национальной базе США незначимые стенозы коронарных артерий (до 50%) или их отсутствие прослеживались в 58,4% случаев [10]. Понятно, это сопровождается определенным дополнительным риском для пациента при инвазивной процедуре, а также приводит к нерациональному использованию ресурсов рентгенохирургической службы. Поэтому в международных рекомендациях последних лет [11, 12] предложен диагностиче-

ский алгоритм, в котором предлагается оценивать предстесовую вероятность наличия ишемической болезни сердца, при ее промежуточных значениях проводить неинвазивные тесты (функциональные — для выявления ишемии по изменениям электрокардиограммы или при визуализации или анатомические — с помощью МСКТ-ангиографии коронарных артерий). При отрицательных результатах нагрузочных тестов в этих рекомендациях считается нецелесообразным проведение инвазивной КАГ. Судя по тексту статьи, авторы не придерживались строго данного алгоритма обследования, что и привело к выявлению необструктивных поражений коронарных артерий в обследованной когорте пациентов. С целью выявления субклинических поражений коронарных артерий более целесообразно использовать МСКТ-ангиографию коронарных артерий (либо оценку коронарного кальциевого индекса при МСКТ), как, собственно, и предлагается в исследованиях последних лет [8]. Кроме того, в британском диагностическом алгоритме при обследовании больных с промежуточной предстесовой вероятностью ишемической болезни сердца в пределах 10–30% рекомендуется проводить именно МСКТ с оценкой коронарного кальциевого индекса и/или МСКТ-ангиографию коронарных артерий, а не функциональные нагрузочные тесты ввиду их большей информативности у данной категории больных [12]. Это отражает еще одну проблему — соотношение данных неинвазивных тестов и результатов КАГ, насколько неинвазивные тесты в реальной клинической практике способны помочь в выявлении значимых поражений коронарных артерий. Так, по данным Patel M. R. и соавторов (2014) в обширном регистровом исследовании с включением 661063 больных, прошедших КАГ, неинвазивные тесты были проведены у 64% больных, в 51,9% их результаты были патологическими, но только в 9% выявлены критерии высокого риска [10]. Хотя вероятность выявления обструктивных поражений коронарных артерий была существенно выше (отношение рисков 3,03; 95% доверительный интервал 2,86–3,22), в целом данные неинвазивных тестов имели минимальное дополнительное значение по сравнению с клиническими факторами в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий (C index = 0,74 для клинических факторов против 0,74 для данных неинвазивных тестов) [10].

С учетом таких результатов в качестве неинвазивного теста предлагается приоритетное использование МСКТ, а не функциональных тестов с визуализацией [12,13], например, прогностическое значение данных МСКТ оказалось выше при сопоставлении с результатами стресс-теста при

сцинтиграфии миокарда [14]. Возможно, выходом из данной ситуации является перенос внимания не на наилучшие неинвазивные методы выявления анатомических изменений коронарных артерий, а на методы, способные адекватно оценить и скорректировать прогноз у больных. Безусловно, еще одним подходом к оценке информативности неинвазивных тестов для выявления пациентов с предполагаемым обструктивным поражением коронарных артерий является сопоставление результатов таких тестов с показателями оценки фракционного резерва кровотока соответствующего сегмента коронарных артерий.

В плане обследования больных с подозрением на МФА тем более актуален поиск оптимальных неинвазивных диагностических тестов, поскольку при сочетанном поражении коронарных артерий и артерий нижних конечностей патология периферических артерий будет ограничивать способность пациента выполнить, например, тест с физической нагрузкой.

Хотелось бы подчеркнуть следующее. Использованный авторами подход с попыткой выявления субклинического атеросклероза в различных сосудистых бассейнах, в том числе — с применением достаточно агрессивных методов (например, КАГ), позволил им получить интересные результаты, которые заставляют еще раз обратиться к проблеме субклинического МФА. В частности, потому, что эти данные в чем-то являются уникальными, в особенности ввиду широкого использования КАГ у больных без клинических симптомов ишемической болезни сердца. Данный подход является спорным, однако следует отметить, что отбор больных на коронарографию, оптимизация алгоритма обследования больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца, проблема «чистых» коронарных артерий при коронарографии — это вопросы, которые далеки в настоящее время от разрешения, что отражается в том числе и в публикациях последних лет. В данной работе акцент делается именно на субклиническое поражение коронарных артерий (то есть вроде как изначально не идет речь о выявлении именно гемодинамически значимых стенозов), что освещает проблему немного под другим ракурсом. В целом проблема оптимальной диагностической стратегии выявления субклинического сочетанного поражения требует дальнейших исследований (в частности, с использованием МСКТ коронарных артерий, с учетом патологических и пограничных значений ЛПИ). Также требуют продолжения исследования по выявлению факторов, ассоциированных с распространенностью атеросклероза, с оценкой как биомаркеров, так и генетической предрасположенности.

Кроме того, с учетом высокой распространенности сочетанного атеросклеротического поражения в обследованной авторами когорте (более 80%) встает закономерный вопрос — а надо ли проводить достаточно трудоемкое дополнительное обследование для выявления именно субклинических поражений? Не проще ли тогда считать всех пациентов с наличием субклинического поражения одного из артериальных бассейнов как больных с субклиническим МФА, а сэкономленные диагностические ресурсы пустить на финансирование профилактики (прием тех же статинов)? Другое дело, если при обследовании мы бы выявляли стенозы такой степени, которые требовали бы реконструктивных вмешательств, но судя по материалам статьи, таких стенозов не было выявлено — тогда зачем такое обследование? По-видимому, ответить на данный вопрос также должны последующие исследования в данном направлении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

- Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D. REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med*. 2010;15(4):259–65. doi: 10.1177/1358863X10373299.
- Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E et al. European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1112–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu071.
- van der Meer MG, Cramer MJ, van der Graaf Y, Appelman Y, Doevendans PA, Nathoe HM. SMART Study Group. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary intervention patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):231–9. doi: 10.1111/eci.12222.
- Барбараш Л. С., Сумин А. Н. Диагностика ИБС перед операциями на некоронарных сосудистых бассейнах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(2):188–196. [Barbarash LS, Sumin AN. Diagnosis of coronary artery disease prior to operations on noncoronary arterial basins. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(2):188–96. In Russian].
- Найден Т. В., Бартош-Зеленая С. Ю., Плавинский С. Л., Евсикова И. А. Предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(1):56–68. [Nayden TV, Bartosh-Zelenaya SYu, Plavinskij SL, Evsikova IA. Predictors of isolated and combined atherosclerotic lesions on subclinical stage in middle-aged men and its correlation with metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(1):56–68. In Russian].
- McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):211–9. doi: 10.1586/17512433.2015.1010516.
- Tanaka S, Kaneko H, Kano H, Matsuno S, Suzuki S, Takai H et al. The predictive value of the borderline ankle-brachial index for long-term clinical outcomes: an observational cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;250:69–76. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.014.
- Cecere A, Riccioni G, Sforza N, Marano R, Guglielmi G. Coronary artery calcium score and coronary computed tomography angiography for patients with asymptomatic polyvascular (non-coronary) atherosclerosis. *Singapore Med J*. 2016. doi: 10.11622/smedj.2016186. [Epub ahead of print].
- Корок Е. В., Сумин А. Н., Синьков М. А., Нагирняк О. А., Чичкова Т. Ю., Барбараш Л. С. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;2(130):52–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-52-59> [Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, Nagirnyak OA, Chichkova TYu, Barbarash LA. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;2(130):52–59. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-52-59>. In Russian].
- Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014;167(6):846–852. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.001.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.
- Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, Hemingway H, Timmis A. Chest Pain Guideline Development Group. Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607–10. doi: 10.3399/bjgp10X515124.
- Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S et al. EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovas Imaging*. 2015;8(3):e002179.
- Lee H, Yoon YE, Park JB, Kim HL, Park HE, Lee SP et al. The incremental prognostic value of cardiac computed tomography in comparison with single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160188. doi: 10.1371/journal.pone.0160188.

Информация об авторе

Сумин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ.

Author information

Alexei N. Sumin, Doctor of Medical Sciences, Chief of Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.