

Субклинический атеросклероз. Что мы можем сделать на этом этапе?

Атеросклероз — это хроническое заболевание артериальных сосудов, характеризующееся нарушением обменных процессов (прежде всего обмена липопротеидов), местной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией, отложением холестерина в стенке сосудов в виде атероматозных бляшек, склерозированием, гиалинозом, кальцинозом сосудов, которые приводят к снижению эластичности артерий, их постепенному облитерированию, прогрессирующему стенозу, а также к атеротромботическим процессам.

Атеросклеротический процесс лежит в основе различных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, расслаивающая аневризма аорты), тесно связан патогенетически и потому обычно сопутствует артериальной гипертензии (АГ), сахарному диабету (СД) и дислипидемии, а также в большинстве случаев выступает непосредственной причиной серьезных сердечно-сосудистых событий (нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и др.). Связанные с атеросклерозом и атеротромбозом проблемы в настоящее время являются ведущими причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1].

Все эти проявления атеросклеротического поражения сосудов имеют высокую самостоятельную клиническую ценность, однако нельзя отрицать, что профилактика и лечение атеросклероза для всех этих заболеваний и осложнений являются важнейшей общей составляющей. Вместе с тем атеросклероз практически никогда не рассматривают как самостоятельное заболевание — хотя атеросклерозу и выделен целый раздел в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (I70), он, как правило, не учитывается в медицинской статистике заболеваемости и смертности (хотя именно атеросклероз на три четверти обуславливает сердечно-сосудистую смертность [1]), не прописывается в диагнозах или звучит только как дополнительный диагноз. Клиника не ориентирована на диагностику и лечение собственно атеросклероза, и о его наличии и степени выраженности судят по ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии, осложнениям атеротромботического характера, поражениям органов-мишеней.

Это в какой-то степени оправдано насущными потребностями практической медицины, но такой подход имеет и обратную сторону — в диагностическом поиске, лечении и профилактике

врач ориентируется на ранние признаки поражения органов-мишеней, клиническое манифестирование сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как упускает из вида этап субклинического атеросклероза. Именно на этом этапе происходят те процессы, которые знаменуют переход от обратимых изменений сосудов к органическому поражению с последующим неизбежным прогрессированием и поражением органов-мишеней, запуском порочных кругов, вовлечением новых патогенетических механизмов, развитием АГ, хронического ишемического страдания миокарда, почек, головного мозга, сетчатки и других органов и тканей.

Что собой представляет субклинический атеросклероз и что должен знать о нем практический врач? Реально ли диагностировать субклинический атеросклероз в рутинной практике? Возможно ли на этом этапе как-то помочь больному? Насколько эффективными и безопасными будут мероприятия по борьбе с атеросклерозом на этом этапе и, самое главное, как они отразятся на отдаленном сердечно-сосудистом риске? Ответы на эти вопросы мы искали в научных публикациях последних лет.

Место субклинического атеросклероза среди сердечно-сосудистой патологии

Атеросклероз — медленно прогрессирующее хроническое заболевание с продолжительным (в среднем 10-20 лет) асимптомным периодом. В развитых странах мира в последнее время все больше внимания обращают не только на проблему клинически манифестного атеросклероза, но и на более раннюю стадию атеросклеротического процесса — субклиническую. Накапливаются доказательные данные, которые свидетельствуют о том, что выявление асимптомного атеросклеротического поражения сосудов может быть мощным инструментом прогнозирования сердечно-сосудистого риска, а его лечение — гораздо более успешным способом борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями, и органопротекции, чем лечение поздних стадий атеросклероза.

Точная распространенность субклинического атеросклероза остается неизвестной, но есть основания полагать, что она достаточно высока, особенно у лиц пожилого возраста. В исследовании Cardiovascular Health Study (1994) было обнаружено, что субклинический атеросклероз имеет место у 36% женщин и 38,7% мужчин 65 лет и старше, а позже F.A. Jaffer et al. (2002) в рамках

Фремингемского исследования в когорте лиц от 36 до 78 лет (средний возраст 60 лет) получили почти такую же распространенность этой патологии — 38% у женщин и 41% у мужчин. В обоих исследованиях риск заболевания увеличивался с возрастом.

Следует подчеркнуть, что хотя риск сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, значительно растет с возрастом и особенно велик у пожилых людей, сам атеросклеротический процесс начинается, как правило, в молодом возрасте. Об этом хорошо знают патологоанатомы, которые постоянно обнаруживают признаки атеросклероза у многих молодых людей и лиц среднего возраста, умерших от самых разных причин, не обязательно кардиоваскулярных. Еще в начале 70-х гг. было проведено исследование J.J. McNamara et al. (1971), в котором было показано, что почти половина молодых здоровых мужчин (бойцы, погибшие на войне во Вьетнаме; средний возраст 22,1 года) по результатам вскрытия имели признаки коронарного атеросклероза. Подобные данные получали и многие другие исследователи, в том числе по результатам аутопсии лиц подросткового возраста (W.P. Newman III et al., 1986; PDAY, 1990).

Повышенный риск субклинического атеросклероза определяет прежде всего наличие метаболических нарушений — дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе, СД, метаболического синдрома. В наибольшей мере атеросклероз ассоциируется с дислипидемией, особенно с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженным содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности. На фоне дислипидемии даже самые небольшие повреждения эндотелия могут стать «слабым звеном» и началом отсчета для прогрессирующего атеросклеротического процесса. А небольшие повреждения эндотелия происходят постоянно даже у молодого здорового человека; особенно высок их риск при АГ, курении, СД и некоторых других факторах, имеет значение и наследственная предрасположенность.

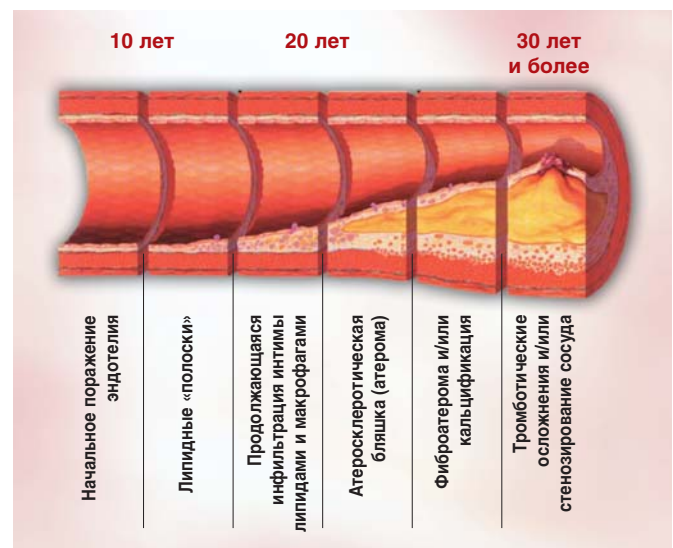
После того, как липопротеиды начинают инфильтрировать субэндотелиальное пространство в артериях, привлекая к этому «очагу» макрофаги, Т-лимфоциты и другие клетки, которые вызывают каскадообразную активацию цитокинов, агрессивных энзимов и других медиаторов хронического воспаления, процесс постепенного поражения сосудов уже сложно остановить. В самых благоприятных ситуациях это медленный процесс, десятилетиями протекающий без образования стенозирующих бляшек и тромботических осложнений, однако и в таких случаях атеросклероз негативно сказывается на эластичности и прочности сосудов, а также на гемодинамике в них. Поэтому стабилизация и, по возможности, регресс атеросклеротического процесса — насущная необходимость не только для кардиологических больных с клинически манифестным атеросклерозом и сердечно-сосудистыми осложнениями, но и для лиц с асимптомным атеросклеротическим процессом.

Следует отметить, что субклинический атеросклероз не обязательно обозначает такое благоприятное течение

атеросклеротического процесса, при котором нет заметного роста бляшек в просвет сосудов, а также их разрывов. Дело в том, что многие разрывы бляшек протекают асимптомно. Рано или поздно очередная такая бляшка с лопнувшей покрышкой может привести не только к клинически манифестному сердечно-сосудистому заболеванию (инфаркту миокарда, инсульту и др.), но и вызвать внезапную сердечную смерть на фоне полного, казалось бы, здоровья. В небольшом исследовании A.P. Burke et al. (2001) из 142 мужчин, умерших от внезапной сердечной смерти, у 61% были обнаружены признаки уже заживших разрывов бляшек, которые никак не проявлялись клинически.

На сегодняшний день наличие субклинического атеросклероза обычно вообще не учитывается при оценке сердечно-сосудистого риска; соответственно, лица на этом этапе атеросклеротического процесса при отсутствии других существенных факторов риска относятся к категории пациентов низкого риска. Однако доказательные данные четко указывают на то, что наличие субклинического атеросклероза независимо от других факторов ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском. В недавнем метаанализе M.W. Lorenz et al. (2007) было доказано, что увеличенная толщина интимы-медиа в сонных артериях является сильным и надежным предиктором сосудистых событий. Годом ранее в метаанализе A. Simon et al. (2006), используя, кроме толщины интимы-медиа сонных артерий, также и другие критерии оценки субклинического атеросклероза, продемонстрировали, что отсутствие атеросклероза сопряжено с ежегодным риском коронарных событий в размере менее 1%, в то время как наличие субклинического атеросклероза увеличивало этот риск до 1-3% и более.

Таким образом, наличие субклинического атеросклероза может рассматриваться как важный предиктор кардиоваскулярного риска и потому заслуживает, чтобы ему уделяли внимание в рутинной терапевтической практике. В Фремингемском исследовании суррогатным маркером субклинического атеросклероза считался возраст, однако сегодня очевидно, что наличие субклинического



атеросклероза имеет самостоятельное прогностическое значение. К тому же, хотя субклинический атеросклероз и коррелирует с возрастом, следует учитывать, что он как раз и отличается тем, что наблюдается у многих людей молодого возраста, автоматически относя их в группу повышенного риска сердечно-сосудистых событий в отдаленном будущем.

Диагностика и скрининг

Даже на субклиническом этапе атеросклероз может быть выявлен определенными методами. К ним относятся коронарная ангиография, внутрисосудистая ультрасонография, В-режим ультрасонографии, электронно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Эти методы различны по своим возможностям и потому могут иметь разное значение в клинической практике: более простые и доступные методы могут использоваться для первичной оценки наличия и выраженности субклинического атеросклероза (в том числе для скрининга); более сложные, позволяющие проанализировать структуру и размеры бляшек, пригодны для определения эффективности используемой терапии (определение динамики регрессии бляшки или ее стабилизации), а также для научных исследований. Вместе с тем, большинство имеющихся в нашем распоряжении методов определения и оценки субклинических атеросклеротических изменений отличаются дороговизной, низкой доступностью для рутинной медицинской практики, сложностью выполнения или другими трудностями.

Сравнительную таблицу характеристик основных инвазивных и неинвазивных методов диагностики субклинического атеросклероза приводит в своей обзорной статье Р.Р. Toth (2008) [2] (таблица).

Кроме того, неспецифическими маркерами асимптомного атеросклероза в определенной степени могут выступать медиаторы воспаления, учитывая, что воспалительный процесс играет весьма значительную роль в патогенезе атеросклероза [2]. Высокий уровень С-реактивного протеина ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и коррелирует с распространенностью

субклинического атеросклероза (JUPITER, 2003; ICARAS, 2005; S. Devaraj et al., 2007; P.M. Ridker, 2007), хотя, как показало исследование Dallas Heart Study (2006), эта взаимосвязь не является независимой по отношению к другим факторам кардиоваскулярного риска.

Вопрос о необходимости проведения скрининга на субклинический атеросклероз, а также о предпочтительном методе диагностики для проведения такого скрининга остается нерешенным и продолжает обсуждаться экспертами. Большинство специалистов считает, что важно не допустить существенной недооценки риска, поэтому, по всей видимости, скрининг на субклинический атеросклероз оправдан у асимптомных лиц с наличием кардиологических заболеваний в семейном анамнезе и/или с 10-летним кардиоваскулярным риском $\geq 20\%$ (по Фремингемской шкале). Выбор оптимального исследования при этом необходимо делать, принимая во внимание доступность тех или иных диагностических методик.

Лечение и профилактика

Существуют достоверные доказательные данные, свидетельствующие о том, что на этапе субклинических изменений сосудов с помощью специально подобранной схемы лечения (прежде всего статинотерапии) прогрессирование атеросклероза можно замедлить, остановить или даже способствовать обратному развитию патологии (в зависимости от интенсивности лечения). Однако вопрос о необходимости такого лечения остается открытым. Хотя уменьшение количества и/или размеров атеросклеротических бляшек не коррелирует четко с клинически значимым снижением риска кардиоваскулярных событий и смерти у асимптомных пациентов, статинотерапия сама по себе ассоциируется со значительным уменьшением сердечно-сосудистого риска вне зависимости от того, используется ли она при клинически манифестных или асимптомных поражениях коронарных сосудов атеросклеротическим процессом.

Целый ряд масштабных клинических исследований продемонстрировал, что статинотерапия уменьшает

Таблица. Сравнительные данные по возможностям основных методов диагностики субклинического атеросклероза (по Р.Р. Toth, 2008 [2])

Характеристики	Коронарная ангиография	Внутрисосудистая ультрасонография	В-режим ультрасонографии	Магнитно-резонансная томография	Электронно-лучевая компьютерная томография
Инвазивность метода	+	+	–	–	–
На что направлен метод	Выявление и оценка стеноза сосудов	Оценка размера и структуры атеросклеротических бляшек	Оценка толщины интимы-медиа	Оценка размера и структуры атеросклеротических бляшек	Оценка кальцификации артерий
Возможность оценки структуры бляшек	–	+	–	+	–
Возможность оценки количества, размеров, локализации бляшек	–	+	–	+	+
Возможность оценки уязвимости бляшек	–	+	–	+	–

кардиоваскулярную заболеваемость и смертность в самых широких популяциях пациентов, в том числе у лиц низкого риска, среди которых значительную долю составляют люди с субклиническим атеросклерозом.

Статинотерапия, которая способствует активному снижению уровня холестерина ЛПНП, а также имеет некоторые плейотропные эффекты (в том числе противовоспалительный), обеспечивает стабилизацию атеросклеротических бляшек и даже обратное развитие патологических процессов в сосудах. Это четко доказано многочисленными клиническими исследованиями для правастатина, аторвастатина, розувастатина, симвастатина и других препаратов этой группы (PLAC-II, 1995; HATS, 2001; ASAP, 2001; ARBITER, 2002; REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006; METEOR, 2007) [2, 4]. Особое значение для редукции атеросклеротического поражения сосудов имели исследования, дизайн которых подразумевал значительное (агрессивное) снижение содержания холестерина ЛПНП. Поэтому специалисты считают, что рекомендации по изменению образа жизни и статинотерапии должны даваться всем лицам, у которых выявлен субклинический атеросклероз, вне зависимости от того, имеются ли у них какие-нибудь факторы сердечно-сосудистого риска.

Однако следует отметить, что до настоящего времени нет проспективных рандомизированных исследований, в которых была бы четко показана корреляция между документированной визуализирующими методами регрессией атеросклеротических бляшек и уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Хотя взаимосвязь между успешной статинотерапией атеросклероза и существенным снижением риска неоднократно продемонстрирована различными авторами, пока точно не известно, какой редукции объема бляшек необходимо добиться, чтобы получить снижение риска на 10, 20% или более, существует ли такая четкая корреляция вообще и как она проявляется в конкретных клинических ситуациях. Влияние статинов на регрессию атеросклероза довольно скромное, особенно по сравнению со значительным влиянием этих препаратов на сердечно-сосудистый риск.

Вместе с тем, наличие атеросклероза, в том числе субклинического, должно быть поводом для того, чтобы рассмотреть необходимость назначения больному статинотерапии, особенно при наличии других факторов кардиометаболического риска, в особенности повышенного уровня холестерина ЛПНП. Кроме того, атеросклероз, будучи хроническим и прогрессирующим заболеванием, требует пожизненного соблюдения определенных рекомендаций: здоровое питание, активный образ жизни, отказ от курения, особое внимание к факторам сердечно-сосудистого риска (своевременное выявление и борьба с ними). Наконец, атеросклероз обычно сопутствует различным метаболическим проблемам, поэтому при лечении сопутствующих заболеваний (например, АГ) необходимо учитывать метаболический профиль используемых препаратов.

Практические рекомендации

В последнем обновлении руководства по лечению АГ Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2007 г. обращается внимание на важность определения субклинического поражения сосудов как маркера увеличенного сердечно-сосудистого риска у больных с АГ [5]. В отличие от предыдущей версии руководства (2003), в этом новом документе среди факторов, влияющих на прогноз пациента с АГ, перечисляются также следующие маркеры субклинического атеросклероза: утолщение стенки сонной артерии (интима-медиа $>0,9$ мм), наличие атеросклеротических бляшек, скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте >12 м/с, лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$. Как известно, наличие одного или более признаков субклинического поражения органов/тканей-мишеней у больных с АГ позволяет относить их к группе высокого или очень высокого риска. В новых рекомендациях ESH/ESC (2007) среди этих признаков звучат и такие, как «ультрасонографические признаки утолщения стенок сонной артерии или атеросклеротические бляшки» и «увеличение артериальной жесткости».

Согласно рекомендациям 2007 г. [5], наличие асимптомного атеросклероза должно оцениваться в общем алгоритме поиска субклинического поражения и других органов/тканей-мишеней (почек, сетчатки, головного мозга). С этой целью руководство рекомендует ультразвуковое сканирование экстракраниальных сонных артерий, благодаря которому можно обнаружить увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, утолщение бифуркации сонной артерии и внутренних сонных артерий, наличие бляшек. Кроме того, полезным методом диагностики является измерение скорости распространения пульсовой волны, которое может выявить увеличение жесткости крупных артерий. Низкий лодыжечно-плечевой индекс также свидетельствует о выраженном поражении периферических артерий.

Обсуждая прогностическую ценность и доступность различных маркеров поражения органов/тканей-мишеней, авторы руководства [5] указывают, что наиболее значимыми для прогноза являются такие показатели, как толщина интимы-медиа общей сонной артерии и артериальная жесткость (скорость пульсовой волны), несколько меньшее значение имеет лодыжечно-плечевой индекс и еще меньшее — содержание кальция в коронарных артериях. Наряду с этим доступность всех современных методов оценки субклинического атеросклероза не велика, особенно дорогостоящим является определение содержания кальция в коронарных артериях. Другие методы определения субклинического атеросклероза пока практически не пригодны для рутинного использования, поскольку они либо весьма дорогостоящие, либо инвазивные, сложные в использовании, отнимающие много времени; кроме того, все эти методы на сегодняшний день не стандартизованы и используются преимущественно в научных исследованиях.

В консенсусе по менеджменту дислипидемий Американской диабетической ассоциации (American Diabetes

Association, ADA) и Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC) 2008 г. проблеме субклинического атеросклероза также уделяется особое внимание [6]. Авторы консенсуса предлагают использовать с этой целью оценку кальцификации и толщины интимы-медиа сонной артерии, а также определение лодыжечно-плечевого индекса.

Таким образом, для ранней диагностики атеросклероза (на субклиническом этапе) оптимальным по прогностической ценности и доступности на сегодняшний день является метод определения толщины интимы-медиа сонной артерии. Относительно необходимости скрининга лицам без каких-либо признаков кардиометаболического синдрома данные противоречивы и на сегодня подобных рекомендаций пока не существует, но больным с АГ и дислипидемией рекомендуется проведение диагностических тестов на наличие субклинического атеросклероза [5, 6]. Это дает возможность уточнить величину общего сердечно-сосудистого риска и улучшить тактику лечения.

Что касается особенностей терапии, то в руководстве ESH/ESC (2007) указывается, что в случае наличия субклинических признаков поражения сосудов предпочтительными антигипертензивными препаратами являются антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, если нет других показаний или противопоказаний [5]. Однако общие принципы лечения АГ остаются неизменными. Учитывая то что наличие субклинического атеросклероза ассоциировано с более высоким риском, практически всегда имеется также необходимость назначения статинов.

При сочетании документированного субклинического атеросклероза с дислипидемией, согласно консенсусу ADA/ACC (2008), пациенты должны расцениваться как лица с повышенным кардиоваскулярным риском и рассматриваться как кандидаты для более агрессивного, чем в общей популяции больных с дислипидемией, липидоснижающего лечения (статинотерапии) [6].

Выводы

Таким образом, субклинический атеросклероз представляет собой один из важнейших признаков повышенного кардиоваскулярного риска. Использование этой информации в рутинной практике ведения больных позволит увеличить точность оценки общего риска, прогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых событий и откорректировать стратегию лечения пациентов. Хотя есть основания полагать, что субклинический атеросклероз весьма

распространен, в том числе среди молодых и в целом здоровых людей, на сегодняшний день доказательная база позволяет рекомендовать диагностику и лечение этой патологии только при наличии проблем кардиометаболического характера (например, таких как АГ, дислипидемия). Однако в ближайшие годы ожидается активизация научной работы в изучении проблемы субклинического атеросклероза и его влияния на прогноз, поэтому, вероятно, в нашем распоряжении окажутся более четкие рекомендации по этому поводу, в том числе и в отношении здоровых лиц. Ученые также выражают надежду, что информативные и простые методы диагностики субклинического атеросклероза станут доступнее для рутинной медицинской практики, позволяя не только своевременно выявлять ранние стадии поражения сосудов у широких слоев населения, но и отслеживать эффективность используемого лечения.

Литература

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
2. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62 (8): 1246-1254.
3. Kotliar C., Forcada P., Ferdinand K.C. Noninvasive Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis in Cardiometabolic Syndrome: A Call to Action. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3 (1): 60-62.
4. Williams K.J., Feig J.E., Fisher E.A. Rapid Regression of Atherosclerosis: Insights From the Clinical and Experimental Literature. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (2): 91-102.
5. Mancia G., Backer G.D., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EHJ* 2007; 28: 1462-1536.
6. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D. et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-822.
7. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. On behalf of the European Network for Non-Invasive Investigation of Large Arteries, Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
8. Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 943-854.

Автор обзора Анна Карташева