

В поисках уязвимой бляшки

М. Фиши, С. Кинг III¹

В современной литературе подробно описывается механизм разрыва бляшки, в основе которого в первую очередь лежит воспалительный процесс (1). Образование бляшки начинается с повреждения эндотелия, которое приводит к его дисфункции. Затем в эндотелии образуются молекулы адгезии, которые привлекают и облегчают миграцию моноцитов и Т-клеток в сосудистую стенку (2). Хемоаттрактивные молекулы, синтезирующиеся в эндотелии, моноцитах и гладкомышечных клетках, стимулируют дальнейшую клеточную адгезию и инфильтрацию зоны повреждения (3). Эндотелий, который в нормальных условиях обладает антикоагуляционными свойствами, становится прокоагулянтом и инициирует адгезию тромбоцитов (4). Если ранний воспалительный ответ не приводит к нейтрализации повреждающего агента, то каскад патофизиологических процессов продолжается и происходит миграция гладкомышечных клеток, а также дальнейшая инфильтрация сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами (5, 6). В конечном счете, воспаленный участок будет наводнен перегруженными липидами макрофагами (пенистые клетки), которые составляют гелеобразное, некротическое ядро зрелой бляшки. Эта чрезвычайно тромбогенная «каша» сначала изолирована от кровотока фиброзной крышкой, однако в результате разрушающего действия высвобождаемых макрофагами металлопротеиназ и касательных напряжений бляшка становится подверженной разрыву и острому тромбообразованию (7, 8).

По мере расширения нашего понимания этого процесса мы должны постоянно задавать себе вопросы: ограничивается ли воспаление одной уязвимой бляшкой, или это более распространенный процесс, затрагивающий всё коронарное русло? Если это очаговое воспаление, то нынешние попытки найти способы выявления и лечения таких поражений оправданы и заслуживают поощрения. Если же это распространенный процесс, то наш подход должен учитывать эту особенность и выражаться в форме системной терапии. Современные публикации, кажется, твердо поддерживают последний метод (9, 10). В конце концов, есть ли место для двух подходов?

Четырьмя основными факторами, оказывающими влияние на подверженность бляшки разрыву, являются: (1) размер и консистенция липидного ядра, (2) толщина и содержание коллагена в фиброзной крышке, (3) неоваскуляризация бляшки и особенно (4) воспаление. Большое количество разработанных диагностических методов пресле-

дуют целью определение стабильности бляшки, основываясь на оценке одного или нескольких из этих факторов.

Ангиография. Как показали стандартные ангиографические исследования, риск разрыва бляшки слабо коррелирует со степенью стеноза артерии. Результаты исследования, посвященного хирургическим вмешательствам на коронарных артериях (Coronary Artery Surgery Study — CASS), продемонстрировали, что на основании размера области повреждения предсказать стабильность бляшки невозможно. В данном исследовании было проспективно оценено 2938 нешунтированных артерий у 298 пациентов (11). Пятилетнее ангиографическое наблюдение выявило, что, несмотря на то, что отдельные выраженные стенозы (>80%) приводили к полной окклюзии чаще, чем отдельные менее выраженные повреждения (<80%), большинство окклюзий происходило из менее выраженных стенозов.

Сложная морфология поражения (изъязвление, затемнение, образование трещин, дефекты заполнения) в течение длительного времени считалась ангиографическим признаком нестабильности бляшки. Однако ангиография является нечувствительным методом, если речь идет о распознавании априори поражений, представляющих угрозу для жизни. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, из-за ограничений, связанных с разрешающей способностью ангиографических изображений, легко недооценить наличие, выраженность и сложную структуру поражений (12). Во-вторых, все больше фактов свидетельствует о том, что нестабильность бляшки представляет собой распространенный процесс (9, 10, 13-15). Ангиографическая оценка сложной бляшки сопряжена с более плохими исходами (9, 14). Однако в целом это нечувствительный метод для прогнозирования разрыва бляшки. Поэтому предпринимались попытки найти новые диагностические способы, позволяющие различить стабильные и нестабильные повреждения.

Термография. Термография является одним из наиболее многообещающих инвазивных методов определения уязвимой бляшки. Casscells и Willerson показали *ex vivo*, что атеросклеротические бляшки сонной артерии у человека различаются по температуре и что бляшки с более тонкой крышкой и более выраженной макрофагальной инфильтрацией выделяют больше тепла (16). Позднее Morteza Naghavi изобрел катетер ThermoBasket и продемонстрировал *in vivo* температурную гетерогенность у гиперхолестеринемичных собак и кроликов Watanabe (17). Недавно были проведены исследования с использованием

¹ King, Spenser B. III
Cardiology of Georgia,
95 Collier Rd. NW, Ste 2075

датчика термистора Microchip с позолоченными электродами, сопротивление которых изменяется в зависимости от температуры. Этот датчик с одной стороны контактирует с интересующим участком внутренней стенки коронарной артерии, а с другой стороны катетера он соединен с внешним процессором, который по изменению напряжения вычисляет температуру (зависимость температуры от напряжения практически линейна в диапазоне от 33 до 43 °C) (18).

Stefanadis и соавт. обнаружили, что у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда температура бляшек была выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией и пациентов из контрольной группы (18). Результаты данного исследования, в котором приняли участие 90 пациентов, показали прямую зависимость между имеющимися у пациента симптомами, С-реактивным белком и температурой бляшки. В последующем исследовании, выполненном теми же авторами, температуру измеряли в 5 точках вдоль отдельной интересующей области и рассчитывали DT (максимальная температура бляшки — температура фона) (19). Авторы продемонстрировали корреляцию между температурной гетерогенностью и исходами. DT была выше у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией (статистически достоверное различие), а у пациентов с острым инфарктом миокарда была тенденция к увеличению DT (статистически недостоверное различие). У пациентов, за время наблюдения перенесших какие-либо кардиологические нарушения, отмечался более высокий уровень DT по сравнению с теми, у кого осложнений не было [$0,939 \pm 0,49$ против $0,428 \pm 0,42$ °C]. Пороговым значением DT, после которого риск неблагоприятного исхода значительно возрастал, было 0,5 °C. Чувствительность этого показателя составила 86%, а специфичность — 60%. Авторы обнаружили температурную гетерогенность между 5 точками, расположенными по оси одиночного поражения у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Однако не было произведено сравнения DT различных поражений у одного и того же пациента, что является ключевым вопросом, если целью было распознавание бляшек, требующих вмешательства. Другим потенциально смущающим фактором представляется сделанное теми же исследователями наблюдение, что поток крови оказывает потенциальное охлаждающее действие на атеросклеротические бляшки (20). Это может привести к недооценке температурной гетерогенности бляшек, расположенных в сосуде с адекватным кровотоком по сравнению с сосудом с более ограниченным кровотоком.

Пока не ясно, почему нестабильная бляшка выделяет тепло, однако есть теория, что это каким-то образом связано с воспалительным процессом. Несмотря на то что термография открывает новую

грань в диагностике нестабильности бляшки, этот метод может оказаться неподходящим для применения в клинической практике. Если нестабильность бляшки действительно является манифестацией воспаления, затрагивающего все слои коронарной артерии, такое состояние гораздо проще и дешевле диагностировать с помощью определения С-реактивного белка, электрокардиографии, сердечных ферментов и подробного анамнеза. Если термографии суждено играть существенную роль в интервенционной практике, она должна предоставить кардиологам возможность прогнозировать, какая бляшка (бляшки) наиболее предрасположена к разрыву.

Ангиоскопия. Ангиоскопия представляет собой метод, позволяющий кардиологу непосредственно визуализировать стенку коронарной артерии. Липидное ядро нестабильных бляшек имеет желтую окраску, а тромб выглядит как белый или красный субстрат с пушистыми или неровными контурами, находящийся в просвете сосуда. Недавно было проведено исследование 58 коронарных артерий, содержащих 21 поражение, ответственное за развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) у 20 пациентов (21). Исследователи установили, что в коронарных артериях было много желтых бляшек и тромбов, и сравнили инфаркт-ответственные артерии с другими артериями. В то время как в ответственном сосуде исследователи обнаружили желтые бляшки, в среднем 3,2 желтые бляшки также были обнаружены в участках артерий, не имеющих отношения к инфаркту. Исследователи признают, что хотя наличие желтой бляшки является признаком атероматозной нестабильности, у пациентов с ОИМ имеется распространенное атеросклеротическое поражение, и в настоящее время нет возможности предсказать, какие из бляшек наиболее уязвимы.

Интерпретация МРТ. Другие методы. Изучалась возможность использования высокочастотного ультразвука, но в настоящее время этот метод недостаточно чувствителен (22). По мере усовершенствования таких неинвазивных методов получения изображения, как магнитно-резонансная томография (МРТ), они будут играть более важную роль в визуализации анатомии коронарных артерий. Однако, несмотря на то, что в учреждениях, где есть такая возможность, МРТ уже является любимым методом диагностики ишемии, в настоящее время ни МРТ всего тела, ни внутрисосудистая МРТ не обладают достаточным разрешением для точной локализации воспаления коронарной артерии (23). Оптическая когерентная томография имеет достаточно высокую разрешающую способность, но ее глубина проникновения ограничивается 1-2 мм (24). Рамановская спектроскопия, измерение электрического импеданса и лазерная флуоресцентная спектроскопия также относятся к методам, которые в настоящее время проходят испытания.

Распространенное воспаление коронарных артерий. Растет число фактов, свидетельствующих о том, что воспалительный процесс, приводящий к разрыву бляшки, является скорее системным, чем очаговым. Несколько исследований показали многоочаговую нестабильность бляшек у пациентов с нестабильной стенокардией или с острым инфарктом миокарда. В аутопсийных исследованиях пациентов, умерших в течение первых 6 часов после развития острого инфаркта миокарда, патологоанатомы идентифицировали 115 отдельных тромбов в 74 коронарных артериях (13). Исследование с участием 253 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, выявило наличие множественных сложных бляшек коронарных артерий в 39,5% случаев (9). Несколько исследований с изучением ангиографических данных обычных историй болезни показали, что у пациентов с нестабильной стенокардией или ОИМ отмечалось быстрое прогрессирование сложных поражений, расположенных как в ответственных, так и в других сосудах (14, 15).

Итальянское исследование, результаты которого были недавно опубликованы в *New England Journal of Medicine*, проливает свет на этот вопрос. В этом исследовании было выполнено количественное измерение активации нейтрофилов в коронарном русле у пациентов с кардиологической патологией (25). Нейтрофилы активируются после прохождения через воспаленное сосудистое русло. Степень активации нейтрофилов можно измерить, выделив нейтрофилы из образца крови пациента и определив содержание миелопероксидазы. Отрицательные результаты при определении содержания миелопероксидазы отражают истощение запасов фермента вследствие активации нейтрофилов. Предшествующие исследования выявили истощение нейтрофильной миелопероксидазы у пациентов с нестабильной стенокардией (26, 27).

В этом исследовании у пяти групп пациентов кровь для анализа брали из большой вены сердца, бедренной вены и аорты. Две группы состояли из пациентов с нестабильной стенокардией, имеющих стеноз либо передней нисходящей артерии (24 пациента), либо правой коронарной артерии (9 пациентов). Остальные группы были представлены пациентами со стабильной стенокардией (13 человек) и вариантной стенокардией с рецидивирующей ишемией (13 человек). В контрольной группе было 6 пациентов. Большая вена сердца селективно собирает кровь из бассейна левой, но не правой коронарной артерии, что позволило исследователям измерить разницу в содержании миелопероксидазы между ответственным сосудом и сосудом, не имеющим повреждений, и таким образом выявить наличие воспаления, локализованного в определенной области.

Содержание нейтрофильной миелопероксидазы в аортальной крови было одинаковым в обеих группах пациентов с нестабильной стенокардией и

было значительно ниже, чем в остальных трех группах ($p < 0,05$). Если воспалительный процесс был локализован в области стеноза у пациентов с нестабильной стенокардией, у пациентов с правосторонними повреждениями не должно было быть поддающегося оценке снижения уровня миелопероксидазы в пробах крови, взятых из большой вены сердца. Вместо этого было отмечено, что вне зависимости от местоположения повреждения, содержание нейтрофильной миелопероксидазы в крови, взятой из большой вены сердца, было значительно снижено в обеих группах пациентов с нестабильной стенокардией (-6,4 — у пациентов с поражением, локализованным в левой коронарной артерии и -6,6 с поражением в правой коронарной артерии). Уровень миелопероксидазы не был снижен у пациентов со стабильной стенокардией и множественными стенозами, у пациентов с вариантной стенокардией и рецидивирующей ишемией, а также в контрольной группе (24). Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с нестабильной стенокардией, независимо от локализации стеноза, воспалительный процесс затрагивал в равной степени и правую коронарную артерию, и переднюю нисходящую артерию.

В дальнейшем вышеуказанное заключение было подтверждено результатами аутопсийного исследования, проведенного в римском университете. Spagnoli и соавт. проанализировали степень воспалительной клеточной инфильтрации коронарных артерий у трех групп больных: у пациентов с ОИМ, у пациентов с перенесенным ранее инфарктом миокарда и у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) (28). Это было первое посмертное исследование, посвященное вопросу о том, ограничивается ли активация воспалительных клеток, и в частности Т-лимфоцитов, ответственным сосудом, или это диффузный процесс, затрагивающий все коронарное русло. Взвесь клеток, полученную после ферментативной обработки коронарных артерий, обрабатывали для подготовки к проточной цитометрии с помощью антител к CD3, CD68, альфа-актину гладкомышечных клеток и человеческому лейкоцитарному антигену (HLA)-DR. Исследователи обнаружили большое количество воспалительных клеток в сосудах пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с перенесенным ранее инфарктом миокарда и с пациентами, не страдающими ИБС. Более важной находкой было обнаружение у пациентов с ОИМ диффузной активации Т-клеток во всем коронарном русле, а не только в ответственном сосуде. Это проявление распространенного воспалительного процесса отсутствовало у остальных пациентов.

В свете вышеуказанных фактов, попытки поиска нестабильных бляшек с помощью интервенционных технологий могут оказаться нецелесообразными. Хорошо известна возможность определять наличие воспаления в коронарном русле с помощью термографии и ангиоскопии. Результаты этих

диагностических исследований коррелируют с уровнем С-реактивного белка, с симптоматикой и даже с исходом. Однако поскольку воспаление скорее всего является распространенным процессом, остается неясным, какие дополнительные диагностические и терапевтические преимущества дает применение этих способов диагностики вместо или в комплексе с используемыми в настоящее время методами. Было показано, что С-реактивный белок, являющийся маркером системного воспаления, представляет собой значительный независимый фактор риска кардиологических осложнений. По сравнению с определением уровня С-реактивного белка (стоимость теста \$20) будет трудно убедить клинику профинансировать любую из этих дорогостоящих и/или инвазивных диагностических методик только для того, чтобы использовать ее для определения наличия воспаления.

Располагая всеми доступными данными, мы должны сфокусировать свои силы на лечении, которое будет способствовать уменьшению воспаления в области атеросклеротических поражений и их переходу в спокойное состояние. Подтвержденная эффективность ингибиторов гидроксиметилглютарил коэнзим А редуктазы, красного вина, строгого контроля уровня глюкозы в крови, воздержания от курения и приема аспирина укрепляют нашу решимость действовать в этом направлении.

За пределами уязвимой бляшки. Для того чтобы охватить большее количество пострадавших от сердечно-сосудистых заболеваний, которые казались здоровыми, но внезапно умирали без предшествующей симптоматики, было предложено несколько новых концепций, расширяющих область исследования за пределы самой бляшки. Недавно полученные данные предполагают, что, кроме уязвимой бляшки, также оказывать существенное влияние на исход могут уязвимая кровь (предрасположенная к тромбообразованию) и уязвимый миокард (предрасположенный к возникновению фатальных аритмий). Исходя из убеждения, что уязвимые бляшки не являются единственными виновниками развития острых коронарных синдромов и внезапной коронарной смерти, группа ведущих исследователей в данной области пришла к согласию в вопросе о расширении термина «уязвимая бляшка» до «уязвимого пациента» (29).

Несмотря на умозрительность такого заключения, уязвимость крови может возникать как в связи с системной воспалительной реакцией, проявляющейся в виде возрастания С-реактивного белка и ИЛ-6, так и независимо, в результате повышенной тромбогенности и/или вязкости сыворотки. Было доказано, что повышенная вязкость цельной крови является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Уязвимый миокард является следствием чрезмерной подверженности миокарда аритмиям во время острой ишемии, которая может быть обусловлена не только

такими хорошо известными заболеваниями, как синдром удлиненного интервала QT, но и сниженным тонусом блуждающего нерва. Множество доклинических и клинических исследований продемонстрировало, что симпатическая гиперактивность благоприятствует возникновению опасных для жизни желудочковых тахикардий, тогда как активация блуждающего нерва оказывает антиаритмическое действие.

Поскольку у 25-50% пациентов традиционные модели оценки факторов риска неэффективны для прогнозирования ИБС, для выявления уязвимых пациентов необходимы новые методы скрининга. Вышеописанные методики определения уязвимой бляшки достаточно дорогостоящие и/или инвазивные, и не могут применяться в бессимптомной популяции. По мере поступления новых клинических данных будут появляться новые методики скрининга и лечения уязвимых пациентов.

Список литературы

1. Ross. Atherosclerosis — an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 115-26.
2. Springer, Cybulsky. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster, Ross, Topol, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 511-38.
3. Giachelli, Lombardi, Johnson. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimulation in vivo. Am. J. Pathol., 1998, 152, 353-8.
4. Idem. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature, 1993, 362, 801-9.
5. Johansson, Holm, Skalli et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis, 1986, 6, 131-8.
6. van der Wal, Das, Bentz et al. Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. Lab. Invest., 1989, 61, 166-70.
7. Falk, Shah, Fuster. Coronary Plaque Disruption. Circulation, 1995, 92, 657-671.
8. Matrisian. The matrix degrading metalloproteinases. Bioassays, 1992, 14, 455-463.
9. Goldstein, Demetriou, Grines et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 2000, 343, 915-22.
10. Buffon, Biasucci, Liuzzo et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. N. Engl. J. Med., 2002, 347, 5-12.
11. Alderman, Corley, Fisher et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 22, 1141-1154.
12. Frink. Chronic ulcerated plaques: new insights into the pathogenesis of acute coronary disease. J. Invas. Cardiol., 1994, 6, 73-85.
13. Davies, Thomas. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N. Engl. J. Med., 1984, 310, 1137-40.

14. Guazzi, Bussotti, Grancini et al. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96, 1145-51.
15. Theroux. Angiographic and clinical progression in unstable angina: from clinical observations to clinical trials. *Circulation*, 1995, 91, 2295-8.
16. Casscells, Hathorn, David, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaque: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*, 1996, 347, 1447-1449.
17. Madjid, Naghavi, Malik et al. Thermal detection of vulnerable plaque. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90 (10C), 36L-39L.
18. Stefanadis, Diamantopoulos, Vlachopoulos et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation*, 1999, 99, 1965-1971.
19. Stefanadis, Toutouzas, Tsiamis et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: An independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1277-83.
20. Stefanadis, Toutouzas, Tsiamis et al. Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plaques underestimated in vivo: the «cooling» effect of blood flow. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41 (3), 403-408.
21. Asakura, Ueda, Yamaguchi et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1284-8.
22. Pasterkamp, Falk, Woutman et al. Techniques characterizing atherosclerotic plaque: Influence on clinical decision making? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 13-21.
23. Correia, Atalar, Kelemen et al. Intravascular magnetic resonance imaging of aortic atherosclerotic plaque composition. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, 3626-32.
24. Brezinski, Tearney, Weissman et al. Assessing atherosclerotic plaque morphology: Comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound. *Heart*, 1997, 77, 397-402.
25. Buffon, Biasucci, Liuzzo et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N.Engl. J. Med.*, 2002, 347, 5-12.
26. Mazzone, De Servi, Ricevuti et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 1993, 88, 358-63.
27. De Servi, Mazzone, Ricevuti et al. Expression of neutrophil and monocyte CD11B/CD18 adhesion molecules at different sites of the coronary tree in unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 78, 564-8.
28. Spagnoli, Bonanno, Mauriello et al. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40 (9), 1579-88.
29. Naghavi, Libby, Falk, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation*, 2003, 108 (15), 1772-1778.