

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ершова А. И.¹, Бойцов С. А.², Драпкина О. М.¹, Балахонova Т. В.²

Более половины сердечно-сосудистых событий происходит у лиц с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, который оценивается на основании традиционных факторов риска. При этом с помощью ультразвукового исследования артерий удается выявить атеросклероз уже на ранних стадиях его развития. Высокая частота наличия субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, который одновременно является реализацией как традиционных, так и еще "необъясненных" факторов риска, ультразвуковые маркеры атеросклероза имеет высокий потенциал улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска. В данном обзоре рассмотрены ультразвуковые маркеры атеросклероза с позиции их ассоциации с традиционными факторами риска, способности улучшать прогностическую ценность имеющихся шкал оценки риска, а также возможности влиять на исходы. Прогностическая значимость маркеров рассмотрена в рамках первичной профилактики среди представителей общей популяции, среди лиц высокого риска, а также с позиции количественного индикатора степени атеросклеротического поражения или способности выступать в качестве сурrogатного маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98>

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, бедренные артерии, ультразвуковые маркеры.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ершова А. И.* — к.м.н., ORCID: 0000-0001-7989-0760, с.н.с., Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Балахонova Т. В. — профессор, д.м.н., гл.н.с. отдела ультразвуковых методов исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alersh@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 01.07.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

ULTRASOUND MARKERS OF PREMANIFEST ATHEROSCLEROSIS OF CAROTID AND FEMORAL ARTERIES IN ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK

Ershova A. I.¹, Boytsov S. A.², Drapkina O. M.¹, Balakhonova T. V.²

More than a half of cardiovascular events occur in low to moderate cardiovascular risk patients if assessed based on the traditional risk factors. At the same time, ultrasound examination of arteries makes it possible to reveal atherosclerosis even at early stages of its development. High prevalence of subclinical atherosclerosis in low to moderate risk patients, which is a realization of traditional and "unknown" risk factors, makes ultrasound examination a useful method for risk stratification. The review is focused on ultrasound markers of atherosclerosis with association to traditional risk factors, on the possibility to improve predictive role of current scores and influence on outcomes. Predictive significance of the markers is regarded for primary prevention in general population, in high risk persons and from the perspective of quantitative indicator of atherosclerotic lesion grade or plausibility as a surrogate cardiovascular diseases marker.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98>

Key words: atherosclerosis, carotid arteries, femoral arteries, ultrasound markers.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

В настоящее время стратификация сердечно-сосудистого (СС) риска основана на оценке факторов риска и уровней биохимических маркеров, при этом традиционная оценка риска имеет общепризнанные ограничения, особенно в группах с более низким риском, таких как женщины, люди молодого и среднего возраста [1–3]. Данные нескольких популяционных исследований указывают на то, что более половины СС событий происходит среди лиц, соответствующих низкому или умеренному СС риску

согласно широко применяемым шкалам (SCORE, Фрамингемская шкала) [4]. По данным разных исследований, факторы риска объясняют только 52–66% совокупности причин, приведших к развитию атеросклероза [5, 6]. Большую долю составляет так называемый "необъясненный атеросклероз", развитие которого нельзя обосновать известными факторами риска [5]. При этом известно, что атеросклероз начинается в раннем возрасте и его распространенность и выраженность увеличиваются в течение жизни.

Так, при аутопсийном исследовании 2876 подростков и молодых людей (15-34 лет) в США, умерших от внешних причин, было показано, что атеросклероз (аорты или коронарных артерий) обнаруживается у всех лиц указанного возраста [7]. Таким образом, до развития ишемической болезни сердца (ИБС) или инсульта атеросклероз имеет длительную латентную фазу, и оценка субклинического атеросклероза может быть полезна для прогнозирования клинически значимого заболевания и проведения своевременных профилактических мероприятий.

Внедрение неинвазивных методов визуализации открыло перспективы для выявления атеросклероза в бессимптомных популяциях, в т.ч. для индивидуальной оценки реализации “необъясненных” факторов атеросклероза. Ультразвуковое исследование сосудов рассматривается на сегодняшний день как информативный и доступный метод диагностики атеросклероза, в том числе на субклиническом этапе его развития [8].

Данные о значимости атеросклероза сонных артерий для прогнозирования СС риска, об ассоциациях между атеросклерозом сонных и коронарных артерий накапливаются с начала 90-х годов. Субклинический атеросклероз сонных артерий на сегодняшний день признан независимым предиктором СС смерти [9, 10]. Кроме того, накапливаются данные о прогностической значимости в отношении развития СС событий ультразвуковых маркеров атеросклероза бедренных артерий [10].

Данный обзор посвящен неинвазивным ультразвуковым методам оценки доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий. Ультразвуковые маркеры атеросклероза рассмотрены с позиции их ассоциации с традиционными факторами риска, способности улучшать прогностическую ценность имеющихся шкал оценки риска, а также возможности влиять на исходы. Прогностическая значимость маркеров рассмотрена в рамках первичной профилактики среди представителей общей популяции, среди лиц высокого риска, а также с позиции количественного индикатора степени атеросклеротического поражения или способности выступать в качестве суррогатного маркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий

Следует принять во внимание, что потенциал ультразвуковых маркеров субклинического атеросклероза преимущественно распространяется на лиц молодого и среднего возраста, так как лица старше 65 лет, согласно шкале SCORE, относятся к категории как минимум высокого риска, при котором, в отличие от меньшего риска, медикаментозная профилактическая терапия показана вне зависимо-

сти от степени выраженности периферического атеросклероза [2].

Данные о распространенности атеросклероза значительно варьируют от популяции к популяции, что может быть связано как различиями в методических подходах, так и разным набором факторов риска в отдельных популяциях [11]. Так, в итальянской популяции 40-69 лет частота атеросклероза сонных артерий составляет 29,3% у мужчин и 18,7% у женщин [12], при этом в японской популяции 60-69 лет — 57,4% и 44,9% соответственно [13]. В норвежской популяции распространенность атеросклероза сонных артерий выявляли у 55,4% мужчин и 44,8% женщин в возрасте 25-84 лет [14]. В России на сегодняшний день эпидемиологические данные получены только для томской популяции, в которой распространенность атеросклероза сонных артерий среди лиц мужского пола в возрасте 45-64 лет составляет 62%, среди женщин — 37,8% [15]. Литературные данные о популяционной частоте атеросклероза бедренных артерий в России найдены не были.

В проспективном когортном исследовании PESA, начавшемся в 2010г, одновременно оценивалась распространенность каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди асимптомных лиц в возрасте 40-54 лет (4184 чел.) [16]. Частота феморального атеросклероза, составившая 53% и 29%, соответственно, у мужчин и женщин, достоверно превысила частоту каротидного атеросклероза, достигшую 36 и 24%, соответственно. Стоит заметить, что атеросклероз как в подвздошно-бедренных, так и в сонных артериях встречался уже в возрасте 40-44 лет: у 37% и 28% мужчин и у 20% и 19% женщин, соответственно.

Согласно исследованию PESA, около 30% лиц умеренного СС риска по шкале SCORE имеют атеросклероз сонных артерий и около 40% — атеросклероз подвздошно-бедренных артерий [16]. Обращает на себя внимание недавно опубликованный анализ подгруппы участников исследования PESA, в котором выявлена высокая распространенность каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди лиц без традиционных факторов риска (4181 чел. в возрасте 45 ± 4 года): 22,7% и 30,1%, соответственно. Причем наблюдалась линейная зависимость между уровнем холестерина низкой плотности (ХС-ЛНП) и частотой субклинического атеросклероза в пределах невысоких показателей ХС-ЛНП: от 11% при ХС-ЛНП в пределах 1,5-1,8 ммоль/л до 64% при ХС-ЛНП 3,9-4,1 ммоль/л [17]. В когортном исследовании Уразалиной С.Ж. и др. (2012) было показано, что среди лиц с низким и средним риском по шкале SCORE атеросклеротические бляшки (АСБ) в сонных артериях выявляются у 56,8% женщин и у 67,1% мужчин [18].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой, но не тотальной распространенности атеросклероза

сонных и бедренных артерий в популяции лиц среднего возраста, а также среди лиц низкого и умеренного риска, что свидетельствует о высоком потенциале использования ультразвуковых методов поиска субклинического атеросклероза в указанной популяции.

Ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных артерий

Оценка ТИМ. Метод измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) был разработан в середине 80-х годов [5]. Интерес к оценке ТИМ как маркера раннего атеросклероза особенно вырос в 2000-х годах, когда он показал себя как независимый предиктор развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта: сначала в отдельных проспективных исследованиях [19, 20], а затем и в мета-анализе [21]. Ассоциация с развитием ССЗ была получена для лиц без ранее перенесенных ССЗ и сохранялась вне зависимости от традиционных факторов риска. Однако с накоплением данных стало понятно, что ТИМ не несет в себе существенно новую прогностическую ценность по сравнению, например, с Фрамингемской шкалой оценки риска, являющейся высоковоспроизводимой в отличие от ТИМ [22-24].

Использование ТИМ как суррогатного маркера динамики атеросклероза на фоне медикаментозной терапии также оказалось неоднозначным. Так, в исследовании ENHANCE оценивалась эффективность терапии симвастатином в комбинации с эзетролом по сравнению с монотерапией симвастатином [25]. В качестве конечной точки была динамика ТИМ. Несмотря на значимое снижение уровня ХС-ЛНП и С-реактивного белка на фоне комбинированной терапии, изменения ТИМ выявлены не были. Одной из обсуждаемых причин отсутствия преимуществ у комбинированной терапии была не низкая информативность ТИМ для оценки прогрессирования атеросклероза ввиду вариабельности методики измерения ТИМ и более высокой связи ТИМ с не атеросклеротическими процессами [25].

На сегодняшний день пришло понимание того, что ТИМ в первую очередь отражает либо гипертрофию гладкой мускулатуры медиа, развивающуюся на фоне артериальной гипертензии, [5] и/или возраст-ассоциированное утолщение интимы и медиа [26]. Согласно последним европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, определение ТИМ сонных артерий не рекомендуется при оценке СС риска (класс рекомендаций III, уровень доказательности — А) [2]. Вероятно, неверно будет утверждать, что ультразвуковой маркер ТИМ для оценки атеросклероза не имеет места. Для детей и молодых людей (в возрасте до 35 лет) ввиду, в большинстве случаев, отсутствия у них АСБ измерение ТИМ остается актуальным методом оценки изменений сосудистой стенки [5].

Маркеры АСБ. В отличие от ТИМ, АСБ отражает более позднюю стадию атерогенеза, которая включает в себя воспаление, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, пролиферацию гладкомышечных клеток [27]. При ультразвуковом исследовании артерий АСБ определяют как фокальное утолщение стенки сосуда, превышающее на 0,5 мм или более чем на 50% толщину окружающих участков стенки сосуда, или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа, более чем на 1,5 мм выступающее в просвет сосуда [8].

Связь АСБ сонных артерий с традиционными факторами риска атеросклероза показана в ряде исследований [28]. В исследовании больных с семейной гиперхолестеринемией, для которых характерно раннее развитие атеросклеротического процесса, было показано, что именно ультразвуковые маркеры, характеризующие АСБ сонных артерий (количество бляшек, суммарная высота бляшек, степень стеноза артерий), более информативны для оценки СС риска, чем ТИМ [29].

Мета-анализ 11 популяционных исследований (KIND, Роттердамское исследование, MDCS, CAPS, CHS, Tromso, CCCC, NOMAS, ARIC, MESA), включивший анализ 54336 чел., показал, что выявление АСБ в сонных артериях по сравнению с ТИМ сонных артерий имеет значимо более высокую диагностическую точность для прогнозирования развития ИМ в будущем (AUC 0,64 против 0,61, ОШ диагностического теста 1,35; 95% ДИ 1,1-1,82, $p=0,04$) [30]. Чувствительность метода определения АСБ в сонных артериях для прогнозирования развития ИМ составила 65%, специфичность 56%, в то время как чувствительность и специфичность оценки ТИМ 42% и 73%, соответственно. В мета-анализе 27 когортных исследований (4878 чел.), в которых лица с высокой вероятностью наличия ИБС подвергались ультразвуковому исследованию сонных артерий и коронароангиографии, диагностическая точность АСБ для выявления ИБС была также выше, чем точность ТИМ (AUC 0,76 против 0,74), но статистически незначимо ($p=0,21$) [30]. Полученные результаты обращают внимание на то, что, вероятно, выявление АСБ сонных артерий для определения СС риска играет важную роль именно в общей популяции, что имеет большое практическое значение.

Согласно исследованию MESA, наличие АСБ сонных артерий достоверно улучшает прогнозирование СС событий по сравнению с традиционными факторами риска ($c=0,787$ против $c=0,782$, соответственно, $p=0,045$) [31]. В проспективном исследовании ARIC (13145 чел. в возрасте 45-64 лет) добавление к фрамингемской шкале оценки риска данных о наличии АСБ в сонных артериях значимо улучшало 10-летний прогноз развития СС событий (NRI 17,7%) [23]. Такая же связь была выявлена в исследовании

Framingham Offspring, NRI составил 7,3% [22]. Стоит отметить, что в исследовании ARIC с учетом данных об увеличенной ТИМ и наличии АСБ 23% исследуемых были рестратифицированы из категории умеренного СС риска в низкий или высокий. В группу высокого риска перешли 38,1% рестратифицированных [23].

С учетом представленных выше данных и согласно последним европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, наличие АСБ в сонных артериях, в отличие от ТИМ, рекомендуется учитывать при оценке СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности — В) [2]. Однако остается неясным, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

АСБ со временем увеличиваются, и их рост может происходить в трех направлениях: увеличение толщины, увеличение длины и распространение АСБ по окружности сосуда. Вероятно, для получения более объективной оценки субклинического атеросклероза требуется оценка одновременно нескольких ультразвуковых параметров. Так, в работе Spence JD, et al. (2004) было показано, что суммарная площадь АСБ сонных артерий сильнее коррелирует с традиционными факторами риска, чем максимальная степень стеноза [27]. Если величину суммарной площади АСБ на 53% обеспечивают такие показатели как возраст, пол, систолическое артериальное давление, общий холестерин, курение, гипопиридемическая и гипотензивная терапия, то величину суммарного стеноза — только на 13%.

В исследовании MESA при наблюдении за когортой лиц из 6562 чел. в возрасте 45–84 лет в течение 7,8 лет риск наибольшей прогностической силой обладал **стеноз** $\geq 25\%$, увеличивая риск развития СС событий в 1,65 раза (сравнение было с фактом наличия АСБ и увеличением ТИМ разной локализации). Однако наибольшей прогностической ценностью по сравнению с традиционными факторами риска обладала максимальная ТИМ внутренней сонной артерии (NRI составил 6,8% против 5,0% для АСБ, стенозирующих просвет сосуда $\geq 25\%$) [32].

По данным Sacaguchi M, et al. (1995), у лиц с коронарным атеросклерозом **суммарная высота бляшек (plaque score)** сонных артерий достоверно выше ($14,1 \pm 9,5$), чем у лиц без поражения коронарного русла ($4,6 \pm 5,9$) [33]. Согласно одномоментному исследованию Morito N, et al. (2008) увеличение суммарной высоты бляшек на 1,0 мм коррелирует с увеличением риска наличия коронарного атеросклероза на 36% [34]. В исследовании Ikeda N, et al. (2012) только суммарная высота бляшек в отличие от ТИМ коррелировала с умеренным (23–32) и выраженным (33 и более) поражением коронарного русла по шкале SYNTAX при коррекции на основные факторы риска, при этом

чувствительность метода составила 96,1% при суммарной высоте бляшек > 5 мм [35]. Проспективных исследований с оценкой диагностических возможностей суммарной высоты бляшек недостаточно. При наблюдении за 214 пациентами с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, ишемическим инсультом, ИБС или облитерирующим атеросклерозом в течение 16 месяцев относительный риск развития инсульта увеличивался в 9 раз при суммарной высоте бляшек > 10 мм [36].

Площадь АСБ сонных артерий сильно коррелирует с традиционными факторами риска атеросклероза, которые объясняют 66% величины этого ультразвукового параметра [6]. Brook RD, et al. в одномоментном исследовании показали, что суммарная площадь АСБ более чувствительный и специфичный маркер значимого атеросклероза коронарных артерий (стенозы $\geq 50\%$), чем С-реактивный белок, индекс коронарного кальция или ТИМ [37].

Spence JD, et al. в проспективном исследовании 1686 чел. с ранним развитием каротидного атеросклероза или перенесенным ранее инсультом, или транзиторной ишемической атакой показали, что при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему квартилю ($1,19$ – $6,73$ см²), риск развития ИМ, инсульта или СС смерти в течение ближайших 2,5 лет увеличивался в 3,5 раза независимо от возраста, пола, уровня артериального давления, холестерина, гомоцистеина, курения, наличия сахарного диабета, гипопиридемической и гипотензивной терапии [9]. Эти результаты были валидированы в исследовании Tromso на популяционной выборке из 6226 чел. в возрасте 55–74 лет, наблюдавшихся в течение 6 лет. Было показано, что риск развития ИМ при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему терцилю ($> 24,6$ мм² для мужчин и $> 18,7$ мм² для женщин), увеличивался в 1,56 и 3,59 раза, соответственно, у мужчин и женщин [38].

Атеросклероз бедренных артерий

В работе Yerly P, et al. (2013) показано, что атеросклероз бедренных артерий ассоциирован с традиционными факторами риска, причем связь сильнее для маркеров, характеризующих АСБ, а не ТИМ бедренных артерий [39]. Согласно исследованию AWHs когорты из 1423 чел. в возрасте 40–59 лет наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с большей частотой и большим уровнем известных факторов риска атеросклероза [40].

Согласно проспективному исследованию APSIS, в котором в течение трех лет наблюдались пациенты со стабильной стенокардией (809 чел.), увеличение ТИМ и/или наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с реваскуляризацией коронарных артерий [10].

Литературные данные о попытке рестратификации традиционной шкалы СС риска с учетом ультра-

звуковых маркеров бедренных артерий на сегодняшний день отсутствуют. Однако в исследовании AWHs наличие АСБ в бедренных артериях в 2,58 раза улучшало прогнозирование поражения коронарных артерий, оцениваемого с помощью коронарного кальциевого индекса [40].

Сравнение информативности ультразвуковой оценки сонных и бедренных артерий

Ряд работ свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс в сонных и бедренных артериях имеет разное начало [16], скорость прогрессирования и связь с коронарным атеросклерозом. Так, в аутопсийном исследовании Pasterkamp G, et al. (240 артерий 24 чел. в возрасте $80,9 \pm 8,9$ лет) отсутствовала связь между наличием атеросклероза и степенью стеноза сонных артерий и артерий других бассейнов (бедренных, общих подвздошных, наружных подвздошных и почечных артерий). Была выявлена умеренная корреляция ($r=0,41-0,59$) между бассейнами по такому ультразвуковому параметру, как относительная площадь АСБ в месте максимального сужения соответствующего сосудистого бассейна [41]. Стоит заметить, что наиболее высокая распространенность атеросклероза была выявлена в бедренных артериях [41].

Несколько исследований свидетельствуют о том, что традиционные факторы риска атеросклероза по-разному ассоциируют с атеросклерозом сонных и бедренных артерий [42]. Согласно исследованию AWHs атеросклероз бедренных артерий (наличие одной и более АСБ) сильнее ассоциирует с факторами риска, чем атеросклероз сонных артерий [40].

Исследование аутопсийного материала 100 чел. в возрасте 20-82 лет показало, что атеросклероз в поверхностной бедренной артерии развивается позже, чем в коронарных и сонных артериях, а наличие АСБ в поверхностной бедренной артерии свидетельствует о генерализованном атеросклерозе и повышенном риске коронарной смерти [43].

При наблюдении в течение 10 лет (исследование CAFES-CAVE) популяционной выборки относительно здоровых лиц (13221 чел.), без ССЗ в анамнезе, сахарного диабета, метаболических нарушений и заболеваний почек, наиболее высокая частота СС событий была в группе лиц с наличием АСБ, стенозирующих просвет сосуда на 50% и более, либо в сонных, либо в бедренных артериях, и составила 81,06% [44]. В группе лиц с АСБ, стенозирующими просвет артерий менее чем на 50%, частота событий составила 39,28%; при наличии только увеличенной ТИМ (ТИМ $>1,0$ мм) — 8,6%; при ТИМ $\leq 1,0$ мм — 0,13%. Различия между предсказательной способностью атеросклероза сонных и бедренных артерий авторами выявлены не были. Было показано, что сканирование

сразу сонных и бедренных артерий позволяет предсказывать на 14% больше событий, чем сканирование только одного бассейна [44].

В исследовании AWHs была выявлена большая связь между наличием АСБ бедренных артерий и повышенным коронарным кальциевым индексом, чем для сонных артерий [40]. При сравнении в одномоментном исследовании больных ИБС с лицами, соответствующими больным по всем основным факторам риска, достоверно выше были параметры, характеризующие атеросклероз бедренных артерий (преимущественно маркеры АСБ), при отсутствии различий по параметрам сонных артерий [45].

В исследовании Held C, et al. (2001), было показано, что ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий обладают разной предсказательной способностью: маркеры АСБ сонных артерий прогнозируют развитие СС смерти или ИМ, в то время как маркеры бедренных артерий — ревакляризацию коронарных артерий [10].

Различия в каротидном и феморальном атеросклерозе наводят на мысль о необходимости оценивать не только каротидный бассейн для улучшения оценки СС риска, как это рекомендовано в европейских рекомендациях [2], но и феморальный.

Маркеры прогрессирования атеросклероза

Ряд исследований свидетельствует о том, что скорость прогрессирования ТИМ ассоциирована с факторами СС риска, коронарным атеросклерозом [46], развитием острых СС событий [2, 47]. Однако в метаанализе PROG-IMT выявлено, что прогрессирование средней ТИМ, оцениваемой в стандартном месте, по задней стенке дистальной трети общей сонной артерии, не является маркером развития СС событий [48]. В IMPROVE прогрессирование ТИМ в течение 15 месяцев независимо от традиционных факторов риска ассоциировало с риском развития СС событий [46]. Результат интересен тем, что в исследовании был использован новый подход к оценке ТИМ. Исходно и в конце наблюдения оценивали максимальную ТИМ на протяжении общей и внутренней сонной артерий. Разницу между этими показателями и сопоставляли с частотой событий.

Данные о скорости прогрессирования АСБ в сонных и бедренных артериях и ее роли в прогнозировании СС риска ограничены. Согласно проспективному исследованию Spence JD, et al (2002), на прогрессирование АСБ (увеличение площади) достоверно влияют только возраст, повышенный уровень общего холестерина и мужской пол и не оказывают влияния, например, такие факторы риска, как курение, артериальное давление и сахарный диабет [9]. Согласно вышеупомянутому исследованию CAFES-CAVE, чем выше степень выраженности атеросклероза исходно, тем быстрее он прогрессирует: в течение 10-летнего

наблюдения из группы лиц с увеличенной ТИМ 16,3% перешли в группу более выраженного атеросклероза сонных артерий, из группы лиц с АСБ 42,7% пациентов оказались в группе лиц с бляшками, стенозирующими просвет артерии на 50% и более [44]. При 6 месячном наблюдении больных ИБС было показано, что увеличение толщины АСБ в сонной артерии на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития СС события в 1,21 раза [46]. При увеличении площади АСБ более чем на 0,05 см² за 2,5 года риск развития ИМ, инсульта или СС смерти увеличивается в 2,1 раза по сравнению с отсутствием прогрессирования АСБ [9].

Требуются дополнительные исследования скорости прогрессирования как каротидного, так и феморального атеросклероза, ее потенциала в оценке СС риска и эффективности терапии.

Заключение

Выявление атеросклероза на ранних стадиях его развития с помощью ультразвукового сканирования меняет идеологию лечения атеросклероза на непосредственное “лечение артерий, а не факторов риска” [49]. Результаты имеющихся на сегодняшний день исследований свидетельствуют о том, что для прогнозирования СС риска ультразвуковые маркеры АСБ более значимы, чем ТИМср, что и отражено в послед-

них клинических рекомендациях. Однако открытым остается вопрос, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

Одновременно с этим накапливаются данные о, возможно, большей информативности ультразвуковых параметров атеросклероза бедренных артерий по сравнению с сонными для прогнозирования СС риска. Мультифокальный ультразвуковой подход, с оценкой как каротидного, так и феморального атеросклероза, вероятно, позволит улучшить прогностическую ценность ультразвукового исследования сосудов для оценки СС риска.

Большой потенциал для улучшения стратификации СС риска имеет ультразвуковая оценка скорости прогрессирования атеросклероза как сонных, так и бедренных артерий.

Как пишет Nambi V, et al. (2017), наступило “время делать селфи” [50]. Дополнение традиционных факторов риска данными неинвазивной визуализации сосудов, новыми биомаркерами и генетическими маркерами, вероятно, поможет персонализировать оценку СС риска.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, et al. Calcium score, coronary artery disease extent and severity, and clinical outcomes among low Framingham risk patients with low vs high lifetime risk: results from the CONFIRM registry. *J Nucl Cardiol*. 2014 Feb;21(1):29-37; quiz 38-9. doi:10.1007/s12350-013-9819-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Romanens M, Mortensen MB, Sudano I, et al. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators. *Prev Med Rep*. 2017 Mar 14;6:182-6. doi:10.1016/j.pmedr.2017.03.006.
- Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Oct;9(10):599-604. doi:10.1038/nrcardio.2012.114.
- Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Nov;2(11):611-9. doi:10.1038/ncpneuro0324.
- Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, et al. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999 Jun;144(2):429-34.
- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):727-35.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2916-22.
- Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001 Jan;22(1):62-72. doi:10.1053/euhj.1999.2006.
- Thorsson B, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, et al. Population distribution of traditional and the emerging cardiovascular risk factors carotid plaque and IMT: the REFINÉ-Reykjavik study with comparison with the Tromsø study. *BMJ Open*. 2018 May 31;8(5):e019385. doi:10.1136/bmjopen-2017-019385.
- Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb*. 1993 May;13(5):661-8.
- Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):518-25.
- Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, et al. Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: the Tromsø study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(6):289-95. doi:10.1007/s10654-009-9322-2.
- Zhernakova YV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2014; 4: 37-42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014; 4: 37-42.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
- Urazalina SJ, Semenova AE, Sergienko IV, et al. Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11: 3: 82-6. (In Russ.) Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11: 3: 82-6.
- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):934-40. doi:10.1053/euhj.2001.2965.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92. doi:10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea.

21. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
22. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):213-21. doi:10.1056/NEJMoa1012592.
23. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 13;55(15):1600-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
24. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
25. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi:10.1056/NEJMoa0800742.
26. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):177-81. doi:10.1161/ATVBAHA.108.173609.
27. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):649-53. doi:10.1161/01.STR.0000116103.19029.DB.
28. de Barros IL, Costa L, Bezerra B, et al. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis in middle-aged women. *PLoS One*. 2018 May 23;13(5):e0197582. doi:10.1371/journal.pone.0197582.
29. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Mar;38(3):417-22. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.014.
30. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
31. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):pii:e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
32. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 8;2(2):e000087. doi:10.1161/JAHA.113.000087.
33. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Mar;29(3):367-71.
34. Morito N, Inoue Y, Urata M, et al. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol*. 2008 Feb;51(1):25-32. doi:10.1016/j.jjcc.2007.09.003.
35. Ikeda N, Kogame N, Iijima R, et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(1):113-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr399.
36. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke*. 1995 Oct;26(10):1781-6.
37. Brook RD, Bard RL, Patel S, et al. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Mar;26(3):656-62. doi:10.1161/01.ATV.0000200079.18690.60.
38. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2873-80. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487264.
39. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, et al. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;29(3):589-99. doi:10.1007/s10554-012-0124-3.
40. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 22;67(11):1263-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
41. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, et al. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis*. 1998 Mar;137(1):205-10.
42. Protogerou AD, Franssen J, Zampeli E, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015 Jul 31;10(7):e0132307. doi:10.1371/journal.pone.0132307.
43. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, et al. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. *J Vasc Surg*. 2008 Feb;47(2):296-302. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.037.
44. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001 Jun;156(2):379-87.
45. Ershova AI, Meshkov AN, Shalnova SA, et al. Ultrasound parameters of carotid and femoral atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(6):56-63. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Шальнова С.А. и др. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ИБС. Профилактическая медицина. 2014;17(6):56-63.
46. Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):507-12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.014.
47. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Sep;33(9):2273-9. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301844.
48. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0191172. doi:10.1371/journal.pone.0191172.
49. Spence JD. Recent advances in pathogenesis, assessment, and treatment of atherosclerosis. *F1000Res*. 2016 Jul 28;5. doi:10.12688/f1000research.8459.1.
50. Nambi V, Bhatt DL. Primary Prevention of Atherosclerosis: Time to Take a Selfie? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2992-4. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.068.