

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.132.2-004.6-07-08

DOI: 10.15275/kreatkard.2015.04.04

Актуальные вопросы диагностики и лечения нестабильных коронарных атеросклеротических бляшек

М.Ю. Капутин, А.В. Бiryukov, А.А. Медведев

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

Капутин Михаил Юрьевич, доктор мед. наук, руководитель отдела, e-mail: mkaputin@mail.ru;
Бiryukov Алексей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделением;
Медведев Александр Александрович, клинический ординатор

В статье представлен обзор современных возможностей неинвазивной и инвазивной диагностики структуры коронарной бляшки, а также альтернативных методик эндоваскулярного лечения уязвимых бляшек. Подвергнута критике современная практика коронарного стентирования, а также предложен новый подход к лечению уязвимых бляшек на основе локальной интракоронарной терапии.

Ключевые слова: биоразстворимый каркас, коронарное стентирование, уязвимая бляшка, локальная интракоронарная терапия.

Current issues of the diagnosis and treatment of unstable coronary atherosclerotic plaque

M. Yu. Kaputin, A. V. Biryukov, A. A. Medvedev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo ul., 6–8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Kaputin Mihail Yur'evich, MD, DM, Chief of Department, e-mail: mkaputin@mail.ru;
Biryukov Aleksey Vladimirovich, MD, PhD, Chief of Department;
Medvedev Aleksandr Aleksandrovich, Resident Physician

The article provides an overview of contemporary possibilities of noninvasive and invasive diagnostics of coronary plaque structure, as well as alternative methods of endovascular treatment of vulnerable plaques; criticized current practice of coronary stenting, as well as proposed a new approach to the treatment of vulnerable plaques based on local intracoronary therapy.

Key words: bioresorbable scaffold, coronary stenting, vulnerable plaque, local intracoronary therapy.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаются главной причиной смертности по всему миру. В результате применения современных методов лечения и профилактики в США в период с 1980 по 2000 г. удалось снизить летальность от ИБС с 543 до 267 человек на 100 000 мужского населения и с 263 до 134 человек на 100 000 женского [1]. Тем не менее в 2014 г. из 1,1 млн человек, перенесших серьезные не-

благоприятные кардиальные события (Major Adverse Cardiac Events – MACE) в США, 34% умерли [2]. Одной из причин такой неутешительной статистики является то, что острый инфаркт миокарда (ОИМ) и внезапная коронарная смерть являются первым проявлением ИБС у 50% мужчин и 64% женщин [3, 4]. Таким образом, сама собой напрашивается идея раннего обнаружения и упреждающего лечения уязвимых бляшек (Vulnerable Plaque), которые становятся причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС).

Интраоперационное повреждение миокарда – частое следствие чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), встречается у 40% пациентов [5, 6]. Несмотря на то, что нет единого мнения относительно того, какое повышение уровня биомаркеров является прогностически значимым [7, 8], без сомнения, любая степень перипроцедурального мионекроза нежелательна.

Не все атеросклеротические бляшки в коронарных артериях в одинаковой степени ответственны за возникновение необратимых повреждений сердечной мышцы в результате ЧКВ. Наиболее опасны в плане развития дистальной эмболии бляшки с большим липидным ядром и тонкой покрышкой. При наличии диагностической возможности, позволяющей выявлять эмболоопасные бляшки, логично было бы предпринять упреждающие меры для предотвращения данного осложнения.

Современные возможности неинвазивной и инвазивной диагностики структуры коронарной бляшки

Согласно данным морфологических исследований, большинство случаев ОИМ связаны с внезапно развившимся тромбозом артерии в месте разрыва атеросклеротической бляшки [9–11]. Морфология бляшек, склонных к разрыву, отличается от морфологии поражений при стабильной стенокардии. Это делает возможным выявление уязвимых бляшек при помощи неинвазивных и инвазивных методов исследования [12, 13].

Подчиняясь общей тенденции снижения инвазивности диагностических методов, в последнее десятилетие активно развивается *компьютерно-томографическая (КТ) коронарография*. Преимуществом КТ перед стандартной коронарографией, помимо малоинвазивности, является возможность оценки не только просвета артерии, но и ее стенки. Разрешающая способность современных томографов составляет 1 мм [14], что, в принципе, уже достаточно

для того, чтобы увидеть 80% фиброатером с тонкой покрышкой (Thin-cap Fibroatheroma – TCFA) [15, 16].

Помимо возможности выявления уязвимых бляшек в проксимальном и среднем сегментах коронарных артерий, при помощи специального программного обеспечения можно рассчитать функциональные характеристики бляшки. Крайне интересной представляется возможность визуально представить распределение стресса сдвига по всей протяженности артерии [17], так как доказана зависимость образования и темпов роста бляшки от данного параметра [18].

Вне всякого сомнения в недалеком будущем неинвазивные методы исследования, такие как КТ, заменят коронарографию как метод диагностики коронарного атеросклероза. Однако на сегодняшний день лишь коронарография вкупе с внутрисосудистыми методами визуализации и оценки коронарного кровотока позволяет достоверно судить о структуре и гемодинамической значимости бляшки.

Одним из методов внутрисосудистой визуализации является *внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)*. Данный метод позволяет рассчитать площадь просвета артерии, а также процент, который занимает бляшка от площади сосуда. Анализ радиочастотного спектра излучения позволяет косвенно судить о составе атеросклеротической бляшки. В частности, в рандомизированном исследовании PROSPECT на основании данного метода выделялись следующие виды бляшек: фиброзные, фиброзно-кальцинированные, патологическое утолщение интимы, фиброатеромы с толстой и тонкой покрышкой [19].

Данное проспективное исследование интересно тем, что в нем впервые была сделана попытка проследить судьбу атеросклеротической бляшки в зависимости от ее морфологии, а также выявить факторы, влияющие на вероятность развития острых коронарных событий. Отмечено, что большинство бляшек, приведших к развитию

ОКС в течение трех лет наблюдения, были гемодинамически незначимыми при первичном ангиографическом исследовании. В тоже время при проведении мультивариантного анализа, факторами, влияющими на вероятность развития ОКС, были относительная площадь бляшки более 70%, площадь просвета сосуда менее 4 мм², а также наличие фиброатеромы с тонкой покрывкой.

Другой внутрисосудистой методикой, позволяющей увидеть структуру сосудистой стенки является *оптическая когерентная томография (ОКТ)*. Основным принципом метода – анализ интерференции отраженного монохроматического света инфракрасного диапазона в оптически прозрачной среде. Данная методика обладает значительно лучшим разрешением при визуализации внутренних слоев сосудистой стенки, однако меньшей проникающей способностью по сравнению с ВСУЗИ.

В исследовании Jinwei Tian et al. [20] была поставлена цель соотнести абсолютное и относительное количество TCFA со степенью стеноза коронарной артерии по данным ангиографии путем использования возможностей обоих методов внутрисосудистой визуализации. Было установлено, что абсолютное количество TCFA в 3 раза больше при стенозах более 70%, чем при стенозах менее 70%, однако относительная частота TCFA при стенозах более 70% в 2 раза выше, чем при стенозах менее 70%. Кроме того, TCFA при стенозах более 70% имели более выраженные признаки нестабильности бляшки, – меньшую толщину покрывки, микрососуды, кристаллы холестерина и больший индекс ремоделирования.

Отдавая должное возможностям ВСУЗИ и ОКТ, необходимо сказать, что на сегодняшний день лучшей методикой по выявлению бляшек с липидным ядром является методика, сочетающая в себе технологию ВСУЗИ и спектроскопии в ближней инфракрасной области (Infraredx Inc.). Данный метод позволяет

визуализировать просвет и структуру сосудистой стенки, а также выявлять бляшки с липидным ядром.

Технология Infraredx положена в основу проспективного исследования PREVENT II (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02171065), целью которого является изучение возможности указанной методики по выявлению уязвимых бляшек. Исследование начато в июне 2014 г. и должно завершиться в декабре 2018 г.

Альтернативные подходы к эндоваскулярному лечению уязвимых бляшек

Поскольку более чем у половины пациентов острый инфаркт миокарда является первым признаком ИБС, на поверхности лежит идея раннего обнаружения и превентивного лечения уязвимых бляшек. Внутрисосудистые методы, позволяющие выявлять бляшки опасные в плане развития ОИМ, а также появление биорезорбируемых стентов с лекарственным покрытием, делают эту идею близкой к реальности.

Цель второго компонента вышеупомянутого исследования PREVENT II (PROSPECT ABSORB) – установить, приводит ли имплантация биорезорбируемого стента к уменьшению диаметра стеноза (с исходной площадью бляшки более 70%) по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией в срок 2 года.

На наш взгляд, хорошая идея, взятая за основу, вступает в противоречие с попыткой использовать для этой цели уже существующее устройство, которое по принципу действия ничем не отличается от обычного стента. Как и в случае обычного стентирования, целью имплантации биорастворимого каркаса ABSORB является одномоментное восстановление полной проходимости артерии путем ее травмирования с последующим подавлением избыточной пролиферации гладкомышечных клеток в ответ на эту травму.

Совершенно не учитывается тот факт, что при стентировании бляшек с большим

объемом липидного ядра частота периоперационного ОИМ (трех- и более кратное повышение уровня кардиоспецифических маркеров) достигает 30% [21]. Таким образом, стентируя бляшки, в большинстве случаев не создающие значимого препятствия кровотоку, мы вызываем ОИМ с большей частотой, чем при естественном течении заболевания (8,2% в течение 2 лет) [19].

В исследовании CANARY [21] была предпринята попытка предотвратить развитие ОИМ в результате имплантации стента в бляшки с индексом объема липидного ядра более 600 по данным спектроскопии в ближней инфракрасной области. Для профилактики дистальной эмболии элементами бляшки использовали внутрисосудистые ловушки FilterWire EZ (Boston Scientific, США).

К сожалению, авторы вынуждены были досрочно прекратить исследование ввиду трудности набора пациентов и отсутствия эффекта от использования дистальной защиты: частота ОИМ равнялась 35,7% в основной группе и 23,5% – в контрольной (относительный риск – 1,52; 95% доверительный интервал: 0,50–4,60; $p=0,69$).

Частота перипроцедурального ОИМ была проанализирована у всех пациентов, включенных в данное исследование (у 31 пациента с индексом объема липидного ядра более 600 и у 54 пациентов с индексом менее 600) и оказалась равной 24,7%. Интересно, что упомянутый индекс снизился втрое в результате стентирования 85 пациентов, что говорит о значительном объеме эмболии.

Для защиты от дистальной эмболии был использован металлический стент, с нанесенной на него микроскопической сеткой из полиэтилентерефталата толщиной 20 мкм и величиной ячеек 150 на 180 мкм. Результаты, полученные в исследовании MASTER [21], показали преимущество данного стента перед стандартными у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST: регрессия сегмента ST наблюдалась у 57,8% больных в основной группе,

по сравнению с 44,7% – в контрольной ($p=0,008$). Однако исследование MASTER II не подтвердило эту находку. Более того, в исследовании REWARD-MI была отмечена большая частота повторных реваскуляризаций в бассейне стентированной артерии, по сравнению с обычными стентами в течение 1 года [22].

Учитывая приведенные данные, приходится констатировать, что на сегодняшний день проблема лечения уязвимых бляшек далека от своего решения. Нет ничего, что можно было бы противопоставить общепринятой тактике лечения симптоматических поражений методом коронарного стентирования с применением стентов (постоянных или биорезорбируемых) с антипролиферативным покрытием.

Локальная интракоронарная терапия уязвимой бляшки

Идея локальной интракоронарной терапии заключается в том, чтобы, не травмируя уязвимую бляшку, посредством биорастворимого каркаса, доставить к ней лекарство, способное вызвать уменьшение объема липидного ядра с развитием отрицательного ремоделирования сосуда и увеличением его просвета.

Для доставки лекарства может быть использован биорастворимый каркас с саморасширяющимися свойствами, либо баллоно-расширяемый биорастворимый стент специальной конструкции с минимальными каркасными свойствами. Под специальной конструкцией подразумеваются циклические сегменты с «толстыми» балками, соединенные между собой перемычками из более тонких балок. Растворяясь после завершения эндотелизации стента, тонкие балки не мешали бы циклическим элементам расходиться по мере отрицательного ремоделирования сосуда в ответ на лечебное действие высвобождающегося из них лекарства.

Если технология изготовления биорастворимого каркаса с описанными свойст-

вами более или менее понятна [23], то выбор лекарственного препарата на роль стабилизатора уязвимой бляшки представляется достаточно сложным.

Идея доставки лекарства к атеросклеротической бляшке при помощи баллона или стента не нова. В свое время было предложено использовать коронарные стенты, покрытые гепарином для предотвращения тромбоза стента [24]. Однако прорыв в эндоваскулярном лечении ИБС удалось совершить лишь за счет нанесения антипролиферативных препаратов на коронарные стенты с целью профилактики рестеноза. В настоящее время применяются также стенты с антителами к эндотелиальным клеткам-предшественникам в качестве средства ускорения эндотелизации стента.

Идея блокирования воспалительной реакции в ответ на травму, наносимую сосуду при установке стента, нашла свое отражение в биорезорбируемых стентах, состоящих из ацетилсалициловой кислоты и полиэстера. Однако первые образцы таких стентов характеризовались высокой частотой рестеноза, несмотря на то, что стент был покрыт доказавшим свою антипролиферативную эффективность иммунодепрессантом – сиролимусом [25].

С той же целью было предложено нанести на стент дексаметазон, так как было доказано, что системное применение глюкокортикостероидов способно снизить частоту рестеноза и повторных вмешательств после ЧКВ [26, 27]. Несмотря на ряд публикаций, свидетельствующих об эффективности местного применения дексаметазона [28, 29], в исследовании DESIRE не было продемонстрировано антипролиферативное действие препарата [30].

В настоящее время отделом рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского медицинского университета в сотрудничестве с Институтом высокомолекулярных соединений РАН и отделом биохимии НИИ экспериментальной медицины РАН ведется

работа по созданию биорастворимого стента и подбору лекарственного препарата для того, чтобы реализовать концепцию превентивного местного терапевтического воздействия на уязвимую бляшку. О результатах данной работы будет доложено в наших последующих публикациях.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (23): 2388–98.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129 (3): e28–e292.
3. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (21): 2004–13.
4. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (10): 54–63.
5. Stone G.W., Mehran R., Dangas G. et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. *Circulation.* 2001; 104 (6): 642–7.
6. Lindsey J.B., Kennedy K.F., Stolker J.M. et al. Prognostic implications of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention: Results from the evaluation of drug-eluting stents and ischemic events (EVENT) registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011; 4 (5): 474–80.
7. Moussa I.D., Klein L.W., Shah B. et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62, (17): 1563–70.
8. White H. Avatar of the universal definition of periprocedural myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (17): 1571–4.
9. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (18): 1276–82.
10. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F. et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (10): 719–28.
11. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20 (5): 1262–75.

12. Narula J., Garg P., Achenbach S. et al. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5 (Suppl. 2): S2–10.
13. Finn A.V., Nakano M., Narula J. et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1282–92.
14. Van der Giessen A.G., Toepker M.H., Donnelly P.M. et al. Reproducibility, accuracy, and predictors of accuracy for the detection of coronary atherosclerotic plaque composition by computed tomography: an ex vivo comparison to intravascular ultrasound. *Invest. Radiol.* 2010; 45 (11): 693–701.
15. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6 (3): 606–19.
16. Virmani R., Burke A.P., Farb A. et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (Suppl. 8): C13–8.
17. Kim H.J., Vignon-Clementel I.E., Coogan J.S. et al. Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Ann. Biomed. Eng.* 2010; 38 (10): 3195–209.
18. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M. et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (25): 2379–93.
19. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (3): 226–35.
20. Tian J., Dauerman H., Toma C. et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study. *Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (7): 672–80.
21. Stone G.W., Abizaid A., Silber S. et al. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (19): 1975–84.
22. Fernández-Cisnal A., Cid-Álvarez B., Álvarez-Álvarez B. et al. Real world comparison of the MGuard Stent versus the bare metal stent for ST elevation myocardial infarction (the REWARD-MI study). *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2015; 85 (1): E1–9.
23. Alexy R.D., Levi D.S. Materials and manufacturing technologies available for production of a pediatric bioabsorbable stent. *Biomed. Res. Int.* 2013; Article ID 137985: 11.
24. Serruys P.W., Emanuelsson H., van der Giessen W. et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation.* 1996; 93 (3): 412–22.
25. Jabara R., Chronos N., Robinson K. Novel bioabsorbable salicylate-based polymer as a drug-eluting stent coating. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 72 (2): 186–94.
26. Ribichini F., Tomai F., Ferrero V. et al. Immunosuppressive oral prednisone after percutaneous interventions in patients with multi-vessel coronary artery disease. The IMPRESS-2/MVD study. *EuroIntervention.* 2005; 1: 173–80.
27. Ferrero V., Tomai F., Versaci F. et al. Long-term results of immunosuppressive oral prednisone after coronary angioplasty in non-diabetic patients with elevated C-reactive protein levels. *EuroIntervention.* 2009; 5: 250–4.
28. Owens C.D., Gasper W.J., Walker J.P. et al. Safety and feasibility of adjunctive dexamethasone infusion into the adventitia of the femoropopliteal artery following endovascular revascularization. *J. Vasc. Surg.* 2014; 59 (4): 1016–24.
29. Park Y.M., Han S.H., Lee K. et al. Dexamethasone-eluting stents had sustained favorable ischemic driven target lesion revascularization rates over 5 years: a randomized controlled prospective study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 165 (2): 359–62.
30. Pesarini G., Ferrero V., Tomai F. et al. Steroid-eluting stents in patients with acute coronary syndromes. Angiographic results of DESIRE: Dexamethasone-Eluting Stent Italian Registry. *J. Invasive Cardiol.* 2009; 21 (3): 86–91.

Поступила 12.10.2015