

Седых Д. Ю.^{1,2}, Казанцев А. Н.^{1,2}, Тарасов Р. С.¹, Кашталап В. В.^{1,3},
Волков А. Н.², Грачев К. И.³, Шабаяев А. Р.^{1,2}, Барбараш О. Л.^{1,3}

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Ключевые слова: инфаркт миокарда, мультифокальный атеросклероз, годовой прогноз, предикторы.

Ссылка для цитирования: Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Кашталап В. В., Волков А. Н., Грачев К. И., Шабаяев А. Р., Барбараш О. Л. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2019;59(5):36–44.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение клинико-инструментальных предикторов прогрессирования мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), исходно имевших гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий (СА). **Материалы и методы.** В исследование включен 141 пациент с верифицированным диагнозом ИМ и гемодинамически незначимыми поражениями СА (стеноз до 55%). Выполнен многофакторный анализ возможных предикторов прогрессирования МФА на основании оценки развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, транзиторная ишемическая атака – ТИА, реваскуляризация), а также оценки динамики показателей цветового дуплексного сканирования (ЦДС) внутренней сонной артерии (ВСА) через 1 год после ИМ. **Результаты.** Через 1 год наблюдения после ИМ общая частота развития ССО и незапланированных вмешательств на разных сосудистых бассейнах у пациентов составила 16,3% (n=23). Из них в общей структуре 7,1% (n=10) составила смерть от ИМ, по 2,1% (n=3) – смерть от ОНМК и иных причин, 5% (n=7) – нефатальный ИМ, 4,2% (n=6) – ОНМК/ТИА, 2,8% (n=4) – каротидная реваскуляризация, 14,9% (n=21) – коронарная реваскуляризация. При выполнении ЦДС ВСА зарегистрировано 17 (13,6%) случаев прогрессирования атеросклероза: появление двусторонних стенозов у 14 (11,2%) пациентов, стенозов левой ВСА – у 1 и правой ВСА – у 2. В качестве предикторов прогрессирования атеросклероза церебральных артерий выявлены: семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), стеноз ВСА ≥45%, исходная циркулярная атеросклеротическая бляшка (АСБ). Дополнительно определены предикторы высокого риска ОНМК: семейный анамнез ССЗ, инсульт в анамнезе, стеноз ВСА ≥45%, неоднородная гипеохогенная АСБ, а также предикторы летального исхода: ИМ в анамнезе, исходно высокий функциональный класс предшествующей ИМ стенокардии, тяжелое поражение коронарного русла по SYNTAX (>23 баллов), наличие любых двусторонних атеросклеротических поражений ВСА, неоднородная гипеохогенная АСБ. Выполненная оценка вклада в прогноз приверженности к терапии у оставшихся под наблюдением 125 пациентов через 1 год после выписки позволила сделать вывод, что больные с прогрессированием атеросклероза и развитием нефатальных осложнений характеризовались недостаточным приемом стандартной терапии. **Заключение.** В работе выявлены предикторы прогрессирования МФА у пациентов через 1 год после ИМ, что обуславливает необходимость усиления лечебно-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию воздействия этих факторов у больных данной категории.

Sedykh D. Yu.^{1,2}, Kazantsev A. N.^{1,2}, Tarasov R. S.¹, Kashtalap V. V.^{1,3},
Volkov A. N.², Grachev K. I.³, Shabayev A. R.^{1,2}, Barbarash O. L.^{1,3}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

PREDICTORS OF PROGRESSIVE COURSE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: myocardial infarction; multifocal atherosclerosis; annual prognosis; predictors.

For citation: Sedykh D. Yu., Kazantsev A. N., Tarasov R. S., Kashtalap V. V., Volkov A. N., Grachev K. I., Shabayev A. R., Barbarash O. L. Predictors of Progressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients With Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2019;59(5):36–44.

SUMMARY

Purpose. Determination of clinical and instrumental predictors of progressive course of multifocal atherosclerosis (MFA) in patients one year after myocardial infarction (MI), initially having hemodynamically insignificant stenoses of carotid arteries. **Materials and methods.** From database of patients with acute coronary syndrome treated in the Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary

in 2009–2010 we selected for this study 141 patients with verified diagnosis of MI and hemodynamically insignificant lesions in the internal carotid artery (ICA) (stenosis up to $\leq 55\%$). All patients had coronary atherosclerosis verified on coronary angiography at admission because of MI. A multivariate analysis of possible predictors of the progressive course of multifocal atherosclerosis was made based on assessment of the development of cardiovascular complications (CVC) (death, MI, stroke and transient cerebral circulatory attacks [TIA]), as well as revascularizations and negative dynamics of parameters of color duplex scanning (CDS) of ICA during one year after MI. *Results.* One year after MI the overall incidence of CVC was 16.3% (n=23). Structure of registered events was as follows: death from MI 7.1% (n=10), deaths from stroke 2.1% (n=3) and other causes 2.1% (n=3), non-fatal MI 5.0% (n=7), non-fatal stroke/TIA 2.1% (n=3), carotid revascularization 2.8% (n=4), coronary revascularization 14.9% (n=21). CDC of ICAs was repeated in 125 patients. There were 17 (13.6%) cases of progression of carotid atherosclerosis in the form of de novo bilateral stenoses in 14 (11.2%) patients, stenoses in the left and right ICA 1 patient and 2 patients, respectively. The following predictors of progression of atherosclerosis of cerebral arteries were identified: family history of cardiovascular diseases (CVD), ICA stenosis $\geq 45\%$, baseline circular atherosclerotic plaque (ASP). Predictors of high risk of stroke were family history of CVD, history of stroke, ICA stenosis $\geq 45\%$, heterogeneous hypoechoic ASP. As predictors of lethal outcome, we identified history of MI, high functional class of angina preceding the index MI, severe coronary vascular bed involvement (SYNTAX score >23), presence of any bilateral atherosclerotic lesion in ICAs, and heterogeneous hypoechoic ASP. Assessment of the contribution of adherence to therapy in the prognosis 1 year after hospital discharge was fulfilled in 125 alive patients. It allowed to conclude that patients with progression of atherosclerosis and nonfatal CVC were characterized by insufficient adherence to standard therapy. *Conclusion.* Predictors of the progressive course of multifocal atherosclerosis during one year after MI were identified in this study. It is necessary to strengthen therapeutic and preventive measures aimed at minimization of the impact of these factors in this category of patients.

Information about the corresponding author:

Sedykh Darya Yu. – cardiologist. E-mail: md-sedih@mail.ru

Известно, что около 50% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют окклюзионно-стенотические поражения периферических артерий, т. е. проявления мультифокального атеросклероза (МФА) – топически множественного атеросклеротического поражения, в частности, коронарных артерий, в сочетании с другими периферическими артериальными бассейнами [1]. По данным действующих рекомендаций, наличие стенозов внутренних сонных артерий (ВСА), превышающих 60%, служит показанием к хирургической коррекции таких поражений [2]. Однако ишемические церебральные осложнения встречаются и у больных с гемодинамически незначимыми изменениями. Особенно высокий риск имеют пациенты с тяжелым МФА [3].

Известно, что прогрессирование стеноза сонной артерии (СА) является важным предиктором развития ишемического инсульта и косвенно других сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая инфаркт миокарда (ИМ). Более того, отрицательная ультразвуковая динамика, отражающая прогрессирование атеросклероза СА, может быть важным индикатором, свидетельствующим об интенсивности воздействия факторов риска (ФР) развития ССО и о снижении приверженности пациентов к назначенной терапии. Большинство гемодинамически незначимых стенозов ВСА бессимптомны и нередко манифестируют лишь при достижении степени субокклюзии или окклюзии. По данным ряда авторов, годовой темп прогрессирования стеноза по отношению к диаметру сосуда может достигать 16% [4].

Несмотря на то что механизмы прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) достаточ-

но хорошо изучены, в литературе имеется мало данных, касающихся динамики структурных изменений сосудистой стенки по результатам цветового дуплексного сканирования (ЦДС). Особенно актуально изучение прогрессирования атеросклероза в группе пациентов, перенесших ИМ, и относящихся в связи с этим к категории очень высокого риска развития ССО.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении клиничко-инструментальных предикторов прогрессирования МФА у пациентов через 1 год после перенесенного ИМ, исходно имевших гемодинамически незначимые стенозы СА.

Материалы и методы

Из базы данных регистра острых коронарных синдромов Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера за период 2009–2010 гг. были отобраны 607 больных с диагностированным ИМ согласно действующим критериям Российского кардиологического общества. В итоговый анализ внесены данные 141 пациента с верифицированными гемодинамически незначимыми стенозами БЦА до 55%. Критериями исключения служили ИМ как осложнение процедуры реваскуляризации и/или отсутствие проявлений церебрального атеросклероза.

Все пациенты, включенные в исследование, помимо стенотических изменений ВСА, имели коронарный атеросклероз, верифицированный на основании экстренной коронарографии (КГ), выполненной по поводу ИМ при поступлении. Выраженность коронарного атеросклероза оценивали при помощи интерактивного калькулятора

SYNTAX Score (шкала оценки выраженности коронарного атеросклероза; <http://www.rnoik.ru/files/syntax>).

Всем пациентам в госпитальном периоде ИМ выполняли скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефального русла, артерий нижних конечностей, дуги аорты (с использованием линейного датчика с частотой 7–7,5 МГц), сердца (с использованием секторного датчика с частотой 2,5–4 МГц) при помощи аппаратов Acuson 128XP и Sonos 2500. При УЗИ артериальных бассейнов исходно оценивали систолическую и диастолическую скорости кровотока, морфологические особенности атеросклеротической бляшки (АСБ), протяженность, признаки нестабильности АСБ, выраженность кальциноза и степень стеноза. Известно, что атеросклеротическое поражение БЦА – доступный показатель, косвенно отражающий общее прогрессирование атеросклероза и в других бассейнах [1]. Под термином «прогрессирование МФА» в настоящей работе подразумевается любая отрицательная инструментальная (ультразвуковая) динамика в БЦА (учитывали средний размер стенозов в группе пациентов с ИМ на госпитальном этапе и через 12 мес наблюдения, а также появление любых «новых» стенозов БЦА), а также развитие ССО в течение 12 мес наблюдения после выписки из стационара.

Во избежание ошибки, обусловленной субъективностью УЗИ, через 1 год динамическую оценку стенотических поражений ВСА осуществлял один и тот же специалист функциональной диагностики. Техническая погрешность методики, по данным литературы, не превышает 5% [5].

Помимо анализа динамики стенотических поражений ВСА через 12 мес, выполнена оценка частоты и структуры сердечно-сосудистых «конечных точек»: смертей, нефатальных ИМ, нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения или транзиторных ишемических атак (ОНМК/ТИА), незапланированных реваскуляризаций сердца и головного мозга, а также приверженности к терапии у оставшихся под наблюдением 125 пациентов с помощью опроса о принимаемых на текущий момент лекарственных препаратах. Для определения клиничко-анамнестических предикторов, значимо влияющих на развитие ССО, все пациенты были разделены на 2 группы: с наличием неблагоприятных исходов (ИМ, ОНМК/ТИА, смерть) и их отсутствием.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Нормальность распределения количественных данных проверена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Различия количественных показате-

лей оценивали с помощью критерия Вилкоксона, качественных – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Динамику показателей ЦДС ВСА определяли с использованием многофакторного анализа ANOVA. Относительный риск развития ССО был рассчитан с использованием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости в работе принимали значение двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В выборке пациентов с ИМ и гемодинамически значимым церебральным атеросклерозом преобладали мужчины. Почти в 50% случаев в анамнезе пациентов имелось указание на наличие гиперхолестеринемии. Большинство пациентов до развития ИМ имели стенокардию высокого функционального класса (ФК) и артериальную гипертензию (АГ), у 27% больных в анамнезе был ИМ, 18% страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа (табл. 1).

У 1/3 всех больных имелся семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У большинства пациентов течение ИМ характеризовалось подъемом сегмента ST. По результатам КГ, у большинства пациентов имелось многососудистое поражение коронарного русла с умеренной средней оценкой по шкале SYNTAX. Доля пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в виде чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), не достигала 60%. Это было связано с организационным становлением сосудистой программы в рамках национальной и локальной систем здравоохранения в 2009–2010 гг. В настоящее время в Кемеровском областном клиническом кардиологическом диспансере более 90% пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и более 70% пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией высокого риска по GRACE получают ЧКВ в качестве первичной реваскуляризации миокарда.

Через 1 год наблюдения пациентов после ИМ летальный исход наступил в результате повторного ИМ у 10 (7,1%) пациентов (табл. 2). Несмотря на исходное отсутствие гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий, в результате ОНМК и иных некардиальных причин умерли по 3 (2,1%) больных. Комбинированная конечная точка, включающая совокупность таких осложнений, как кардиоваскулярная смерть + ОНМК/ТИА + ИМ, отмечалась в 23 (16,3%) случаях.

Для оценки динамики атеросклероза в БЦА оставшимся под наблюдением 125 пациентам через 1 год после ИМ повторно выполняли ЦДС (табл. 3). У 30 (24%) больных определено незначимое прогрессирование ранее существующих стенозов ВСА (ни один из них не стал гемодинамически значимым, что может свидетель-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Клинико-демографические показатели	
Возраст, годы	66,28±6,3
Мужской пол	83 (58,8)
Курение	76 (51,7)
Стенокардия напряжения I-II ФК	8 (5,7)
Стенокардия напряжения III-IV ФК	86 (61)
Постинфарктный кардиосклероз	38 (27)
СД 2-го типа	25 (17,7)
АГ	121 (86)
ХИНК	21 (15)
ХОБЛ	13 (9,2)
Хроническая почечная недостаточность	15 (10,6)
Гиперхолестеринемия	68 (48,2)
Фракция выброса левого желудочка, %	46,2±5,2
Постинфарктная аневризма левого желудочка	1 (0,7)
Прием лекарственных препаратов до текущего ИМ	
антиагрегантов	21 (16,8)
β-адреноблокаторов	36 (28,8)
ингибиторов АПФ	41 (32,8)
статинов	8 (6,4)
Анамнестические показатели	
Семейный анамнез ССЗ	49 (34,7)
ОНМК/ТИА в прошлом	16 (11,3)
ЧКВ в прошлом	1 (0,7)
Текущий ИМ	
без подъема сегмента ST	36 (25,5)
с подъемом сегмента ST	105 (74,4)
КГ	141 (100)
ЧКВ (в данную госпитализацию)	80 (56,7)
КШ (срочное)	4 (2,8)
Ангиографическая характеристика	
однососудистое поражение КА	55 (39)
многососудистое поражение КА	82 (58,1)
СтЛКА + 1 КА	3 (2,1)
СтЛКА + 2 КА	1 (0,7)
Оценка по SYNTAX, баллы	18,6±7,4

Здесь и в табл. 2–5: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или абсолютных и относительных частот – абс. число (%). ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КГ – коронарография; КШ – коронарное шунтирование; КА – коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; SYNTAX – шкала оценки выраженности коронарного атеросклероза.

ствовать и об определенной погрешности при ультразвуковой оценке атеросклеротических поражений). Однако обращает внимание факт появления новых двусторонних стенозов у 14 (11,2%) пациентов, стенозов левой ВСА – у 1 и правой ВСА – у 2.

Таблица 2. Неблагоприятные исходы по данным наблюдения пациентов в течение 1 года

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Смерть от ИМ	10	7,1
Смерть от ОНМК	3	2,1
Смерть от иных причин	3	2,1
ИМ	17	12,1
ОНМК/ТИА	6	4,2
Незапланированная реваскуляризация БЦА	4	2,8
Незапланированная реваскуляризация КА	21	14,9
Комбинированная конечная точка (кардио-васкулярная смерть + ИМ + ОНМК/ТИА)	23	16,3

БЦА – брахиоцефальные артерии.

Таблица 3. Динамика показателей ультразвукового исследования сонных артерий

Показатель	Госпитальный период	Через 1 год	p
Средний стеноз ВСА, %			
слева	7,12±13,8	10,1±15,4	0,885
справа	8,9±15,2	9,6±12,7	0,971
Двусторонние поражения ВСА	60 (48,2)	74 (59,2)	0,075
Стеноз ВСА			
слева	41 (32,8)	42 (33,6)	0,893
справа	43 (34,4)	45 (36)	0,791
Неоднородная гипозоженная АСБ			
справа	66 (52,8)	69 (55,2)	0,703
слева	37 (29,6)	38 (30,4)	0,890
Однородная гипозоженная АСБ			
справа	21 (16)	22 (17,6)	0,866
слева	15 (12)	13 (10,4)	0,688
Кальциноз	44 (35,2)	50 (40)	0,433
Протяженность АСБ, мм	13,2±3,2	14,9±2,8	0,689
Циркулярная АСБ	36 (28,8)	38 (30,4)	0,781
Стенка ВСА неравномерно утолщена	59 (47,2)	63 (50,4)	0,612
V _{max} в зоне стеноза, см/с	65,4±27,9	73,1±30,6	0,852
С-образная извитость ВСА	19 (15,2)	20 (16)	0,861

ВСА – внутренняя сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; V_{max} – максимальный скоростной показатель в области стенозирования артерии.

По результатам многофакторного анализа выявлены следующие предикторы клинического и инструментального прогрессирования МФА в течение 12 мес наблюдения: семейный анамнез ССЗ, исходный стеноз ВСА ≥45%, исходная циркулярная АСБ. Причем наличие СД 2-го типа у пациентов с ИМ являлось протективным показателем, что, по всей видимости, можно объяснить более высокой приверженностью к назначенному лечению в этой когорте больных. Значительно повышали риск развития ОНМК/ТИА такие факторы, как семейный анамнез ССЗ, ОНМК/ТИА в анамнезе, стеноз ВСА ≥45%, неоднородная гипозоженная АСБ. Предикторами

Таблица 4. Предикторы неблагоприятного прогноза в течение 1 года наблюдения после ИМ

Группа предикторов	Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Предикторы прогрессирования атеросклероза ВСА	СД 2-го типа	0,6	От 0,4 до 1,1	<0,001
	Семейный анамнез ССЗ	3,06	От 1,8 до 5,22	0,049
	Стеноз ВСА $\geq 45\%$	3,62	От 1,16 до 11,30	0,007
	Циркулярная АСБ	2,8	От 1,6 до 4,7	0,001
Предикторы развития ОНМК/ТИА	Семейный анамнез ССЗ	5,18	От 2,17 до 12,34	0,001
	ОНМК/ТИА в анамнезе	10,9	От 0,7 до 181,7	<0,001
	Стеноз ВСА $\geq 45\%$	4,1	От 2,5 до 6,8	<0,001
	Неоднородная гипеохогенная АСБ	2,21	От 1,11 до 4,38	0,049
Предикторы летального исхода	ИМ в анамнезе	4,11	От 2,10 до 8,03	0,022
	Стенокардия III–IV ФК	2,83	От 1,13 до 7,08	0,008
	Оценка по SYNTAX 23 балла и выше	3,8	От 1,2 до 11,9	0,001
	Двустороннее поражение ВСА	4,2	От 2,3 до 7,9	<0,001
	Неоднородная гипеохогенная АСБ	7,25	От 1,91 до 27,52	0,007

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ВСА – внутренняя сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; SYNTAX – шкала оценки выраженности коронарного атеросклероза.

Таблица 5. Приверженность к лечению у пациентов через 1 год после ИМ

Показатель	Пациенты без прогрессирования атеросклероза (n=85)	Пациенты с прогрессированием атеросклероза (n=40)	p
Антиагреганты	68 (80)	24 (60)	0,018
β -Адреноблокаторы	65 (76,4)	38 (95)	0,011
Ингибиторы АПФ	75 (88,2)	20 (50)	<0,001
Статины	39 (45,8)	16 (40)	0,536

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

летального исхода в отдаленном периоде наблюдения стали ИМ в анамнезе, высокий ФК стенокардии, тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX более 23 баллов, наличие двусторонних поражений ВСА, неоднородная гипеохогенная АСБ, выявленные в остром периоде ИМ (табл. 4).

Для оценки вклада приверженности к назначенной терапии в прогноз у 125 оставшихся под наблюдением пациентов проведена оценка регулярно принимаемой в течение 1 года после выписки терапии: антиагреганты принимали 92 (73,6%) пациента; β -адреноблокаторы – 103 (82,4%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 95 (76%), статины – 55 (44%). Дополнительно оценена приверженность к лечению среди пациентов с прогрессированием атеросклероза и без него (табл. 5).

По результатам оценки приверженности пациентов к лечению выявлено, что через 1 год после ИМ при 100% назначенных в выписках стандартных рекомендаций по базисной терапии ИБС отмечалась недостаточная приверженность пациентов к приему препаратов основных классов, особенно у пациентов с признаками прогрессирования атеросклероза (морфологическими и клиническими).

Все указанное подтверждает, что феномен неблагоприятного течения МФА (повторных ССО и про-

грессирования морфологических проявлений) связан не только с большей исходной клинической тяжестью состояния пациентов, перенесших ИМ, но и с их приверженностью к назначенной терапии, что свидетельствует о необходимости активного мониторинга и управления этим важным фактором, влияющим на прогноз.

Обсуждение

Пациенты с МФА относятся к группе очень высокого риска развития ССО как при острых, так и при хронических формах ИБС [6]. Ввиду системности атеросклероза и его склонности к прогрессированию велика вероятность его распространения за пределы клинически манифестирующего бассейна [7, 8], что ассоциируется с большей тяжестью и неблагоприятным прогнозом [9]. Даже при наличии гемодинамически незначимых стенозов у пациентов с ИМ наблюдается высокий риск развития острых сосудистых осложнений в указанных некоронарных бассейнах с последующей инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [10–12]. При этом в ряде исследований отмечено, что прогрессирование АСБ коронарного бассейна под действием любого известного ФР со временем заметно увеличивает риск развития клинических осложнений в любом сегменте артериального

русла [9, 13]. Значимость вклада объема исходного атеросклеротического поражения для степени его прогрессирования описана в работе Н. С. Носенко и соавт. [14].

Феномен прогрессирования особенно важно оценивать в динамике на фоне лечения пациентов с МФА, поскольку клинически «немые» поражения магистральных бассейнов со временем могут стать симптомными, с развитием острой или хронической ишемии кровоснабжаемых органов [15].

Показано, что существующие подходы к оценке динамики атеросклеротических поражений взаимодополняемы (определение толщины интимы – медиа сосудов по данным УЗИ, лодыжечно-плечевого индекса, индекса коронарного кальция по данным мультиспиральной компьютерной томографии и др.), ввиду того что имеют ряд индивидуальных преимуществ и недостатков. В дальнейшем во избежание погрешностей это требует унифицирования подходов к диагностике феномена прогрессирования атеросклероза [16].

Связь прогрессирования атеросклероза с различными клинико-анамнестическими факторами у пациентов с ИМ в анамнезе ранее была изучена в работе О.Л. Барбараш и соавт. [17]. Так, было показано, что тяжесть прогрессирования некоронарного атеросклероза через 12 мес после ИМ напрямую ассоциируется с пожилым возрастом, наличием неконтролируемой АГ, отсутствием эффекта от назначенной липидснижающей терапии. В этом же исследовании было показано, что феномен прогрессирования атеросклероза («значимого» или «незначимого») выявляется более чем у 70% больных через 12 мес после ИМ. В настоящем исследовании незначимое прогрессирование атеросклероза БЦА через 12 мес после ИМ выявлено у 24% обследованных в динамике пациентов, что может свидетельствовать о значительном улучшении ситуации с приемом после эпизода острой коронарной катастрофы медикаментозной терапии, улучшающей прогноз.

Кроме того, в исследовании О.Л. Барбараш и соавт. выявлена связь прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов после ИМ с активностью показателей системного воспалительного ответа, С-реактивным белком, в частности [18–20]. Ранее в литературе также была отмечена связь других показателей системного сосудистого воспаления (интерлейкинов-6, -10, -12) с ранним и отдаленным прогнозом после ИМ, что определяет перспективность биомаркерного подхода в комплексной оценке феномена прогрессирования МФА, а также в оценке плейотропных эффектов липидснижающей терапии у пациентов после ИМ [15, 21]. В целом же феномен прогрессирования латентного некоронарного атеросклероза следует оценивать у всех пациентов, перенесших любое острое ССО. Основным информативным

методом оценки динамики атеросклероза следует считать ультразвуковой [21].

В настоящем исследовании при анализе частоты развития «конечных точек» установлено, что среди больных с ИМ и атеросклерозом БЦА наибольшее число осложнений развивается у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса. Анализ данных ЦДС показал, что на протяжении 1 года наблюдения у пациентов, перенесших ИМ и имевших гемодинамически незначимые стенозы ВСА, отмечалось прогрессирование стенотических поражений ВСА. Так, уже через год после ИМ была получена отрицательная динамика в виде увеличения числа больных с двусторонними поражениями ВСА, возрастания скоростных показателей, нарастания степени стеноза.

На основании однородности и экзогенности выделяются различные типы АСБ. В проведенном исследовании выявлено, что преобладающее большинство АСБ относится к гипозоногенным, преимущественно неоднородным. В динамике наблюдения их число увеличивается. Такая структура АСБ является наименее стабильной и потенциально более эмбологенной. Этот факт в числе прочих может служить объяснением патогенеза ОНМК, которые произошли в течение года и более наблюдения у больных с исходно гемодинамически незначимыми стенозами ВСА [4, 22]. Так, в проведенном анализе наличие неоднородной гипозоногенной АСБ стало мощным предиктором развития ОНМК/ТИА и летального исхода в отдаленном периоде наблюдения.

Полученные результаты согласуются с данными исследования S. Sabeti и соавт. [9], по данным которого, у больных с прогрессированием атеросклероза на экстракраниальном уровне достоверно чаще развиваются клинически значимые осложнения. В исследовании ICARAS [15], в котором оценивалось влияние прогрессирования атеросклероза на развитие осложнений у пациентов с бессимптомными АСБ БЦА, отмечено, что за 7,5 мес наблюдения у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса инсульт развивался чаще (3,9%), чем у пациентов без прогрессирования (0,9%). При этом независимыми предикторами прогрессирования заболевания выступали возраст, курение, ОНМК в анамнезе и степень исходного стеноза БЦА.

В литературе описаны основные ФР прогрессирования атеросклероза: пожилой возраст, курение, избыточная масса тела, нарушения липидного обмена, отягощенная наследственность, АГ, низкая приверженность пациентов к лечению. По мнению J. Garjery и соавт. [23], чувствительность периферических сосудистых бассейнов к действию различных ФР неодинакова. Превалирующее влияние одних ФР над другими на прогрессирование МФА в разных бассейнах остается дискуссионным.

Например, в исследовании E. B. Mathiesen и S. H. Johnsen [5] независимыми предикторами прогрессирования АСБ БЦА, по данным 7-летнего периода наблюдения, названы высокий уровень холестерина, пожилой возраст, систолическая АГ и курение. По другим же источникам, достоверно чаще отмечается связь отдаленных неблагоприятных исходов с мужским полом, повышенными уровнями артериального давления и глюкозы крови натощак, курением, избыточной массой тела, высокими показателями общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. Тем не менее в известном Роттердамском исследовании все перечисленные ФР были ассоциированы лишь с умеренным и выраженным прогрессированием атеросклероза в БЦА и только СД – с выраженным [24]. По данным исследования APRIS выдвинута ведущая роль АГ, установленная у пациентов с большей площадью АСБ в аорте [25]. G. Romano и соавт. [26] и F. A. Spencer и соавт. [27] показали превалирующую роль возрастного фактора в дальнейшем прогрессировании атеросклеротического процесса.

Еще одним фактором, который влияет на скорость прогрессирования атеросклероза, является недостаточная приверженность пациента к назначенной терапии. Многочисленные проспективные регистровые исследования (ПРЕМЬЕРА, EUROASPIRE, EURICA, CEPHEUS, РЕКОРД, REACH) акцентируют внимание на низкой приверженности больных ССЗ к лечению до развития острого сосудистого осложнения. После острого осложнения она парадоксально продолжает оставаться низкой и после выписки больного из стационара, что повышает риск прогрессирования МФА с развитием последующих ССО, повторных госпитализаций и преждевременной смерти [28–35]. Этот факт был подтвержден и результатами настоящего исследования, однако многофакторный анализ не подтвердил значения приверженности для феномена прогрессирования МФА. По всей видимости, отсутствие эффекта от назначенного лечения (невыпол-

нение рекомендаций врача) влияет на больший вклад известных клинических факторов в неблагоприятное течение атеросклероза. Выявленная в ходе исследования мультифакторность прогрессирования атеросклероза требует индивидуальной идентификации предикторов у пациентов после ИМ, активного динамического мониторинга и строгого выполнения пациентами назначенных профилактических мероприятий.

Ограничения исследования: в настоящей работе в группе пациентов с ИМ не оценивалась эффективность липидснижающей терапии в отношении достижения целевых показателей липидограммы через 12 мес наблюдения.

Заключение

В проведенном исследовании в течение 12 мес после перенесенного инфаркта миокарда выявлено клиническое прогрессирование мультифокального атеросклероза и развитие неблагоприятных исходов у 16,3% пациентов, морфологическое прогрессирование в виде появления новых стенозов внутренней сонной артерии – у 13,6% больных. Определены предикторы прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий в течение 1 года после инфаркта миокарда. Мониторинг и модификация данных факторов в клинической практике наряду с мерами, способствующими увеличению приверженности пациентов к лечению, позволят уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, а также прогрессирования атеросклероза у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозическими поражениями внутренней сонной артерии после инфаркта миокарда.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований Сибирского отделения Российской академии наук. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berns S.A., Schmidt E.A., Klimenkova A.V., Naglrnyak O.A., Frolova S., Barbarash O.L. Causes of poor outcomes in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with multifocal atherosclerosis. The Doctor. 2015;2:12–6. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Клименкова А.В., Нагирняк О.А., Фролова С., Барбараш О.Л. Причины неблагоприятного исхода при остром коронарном синдроме и мультифокальном атеросклерозе. Врач. 2015;2:12–6]
2. Bokeria L.A., Pokrovskiy A.V. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. Angiology and Vascular Surgery. 2013;19(2 Suppl):1–72. [Russian: Бокерия Л.А., Покровский А.В. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2 Прил):1–72]
3. Semenova V.V., Zakirova A.N. Hemodynamic insignificant carotid arteries stenosis and risk of embolic stroke in patients with ischemic heart disease. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2009;5(3):62–6. [Russian: Семенова В.В., Закирова А.Н. Гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий и риск развития эмбологенных инсультов у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(3):62–6]
4. Dolz S, Górriz D, Tembl JI, Sánchez D, Fortea G, Parkhutik V et al. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers of Stenosis Progression in Asymptomatic Carotid Stenosis. Stroke. 2017;48(1):10–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013650
5. Mathiesen EB, Johnsen SH. Ultrasonographic measurements of sub-clinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. Acta Neurologica Scandinavica. 2009;120:68–72. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01210.x
6. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change

- during the past 30 years? A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(3):698–706. PMID: 1831213
7. Bokeria L.A., Sigayev I.Yu., Berishvili I.I., Buziashvili Yu.I., Kiryaev A.A. Atherosclerotic lesion of the ascending aorta in patients with ischemic heart disease: the results of surgical treatment. *Annals of Surgery*. 2000;4:24–31. [Russian: Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И., Киряев А.А. Атеросклеротическое поражение восходящей аорты у больных ишемической болезнью сердца: результаты хирургического лечения. *Анналы хирургии*. 2000;4:24–31]
 8. Sigaev A. A., Shvalb P. G. Myocardial infarction as a provoking factor of thrombotic complications in angiosurgery. *Kardiologiya*. 1994;34(3):37–8. [Russian: Сигаев А. А., Швальб П. Г. Инфаркт миокарда как провоцирующий фактор тромботических осложнений в ангиохирургии. *Кардиология*. 1994;34(3):37–8]
 9. Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P et al. Progression of Carotid Stenosis Detected by Duplex Ultrasonography Predicts Adverse Outcomes in Cardiovascular High-Risk Patients. *Stroke*. 2007;38(11):2887–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488387
 10. Avaliani V.M. Features of aortocoronary shunting in patients with systemic atherosclerosis. –Arkhangelsk: SGMU; 2007. –224p. [Russian: Авалиани В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. – Архангельск: СГМУ; 2007. –224с]. ISBN 978-5-86279-127-3
 11. Erlich A. D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non st-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (record-3 registry data). *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2016;5(2):75–82. [Russian: Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(2):75–82]
 12. Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed: Medscape General Medicine*. 2007;9(3):58. PMID: 18092064
 13. Stavenow L, Karlsson S, Lilja B, Lindgårde F. High prevalence of coronary heart disease in patients with intermittent claudication. A preliminary report. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1988;154(7–8):447–51. PMID: 3055777
 14. Nosenko N.S., Nosenko E.M., Dadova L.V., Sidorenko B.A. Risk factors and predictors of clinically significant progression of atherosclerosis in patients with chronic lower limb ischemia. *Therapeutic archive*. 2010;82 (10):56–60. [Russian: Носенко Н.С., Носенко Е.М., Дадова Л.В., Сидоренко Б.А. Факторы риска и предикторы клинически значимого прогрессирования атеросклероза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Терапевтический архив*. 2010;82(10):56–60]
 15. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R et al. Inflammation and Carotid Artery – Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation*. 2005;111(17):2203–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163569.97918.C0
 16. Bezdenzhnykh AV, Sumin AN, Kazachek YV, Osokina AV, Kondrikova NV, Bayrakova YV et al. The risk factors and evaluation criteria for progression of atherosclerosis in one year post coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(5):117–25. [Russian: Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Осокина А.В., Кондрикова Н.В., Байракова Ю.В. и др. Факторы риска и критерии оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):117–25]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-117-125
 17. Barbarash O. L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Barbarash L.S. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011;51(8):66–71. [Russian: Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(8):66–71]
 18. Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Kolomytseva I.S., Volykova M.A., Shibanova I.A., Zykov M.V. et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2013;6(3):23–8. [Russian: Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С., Волькова М.А., Шибанова И.А., Зыков М.В., Сизова И.Н. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;6(3):23–8]
 19. Barbarash O.L., Kolomytseva I.S., Usoltseva E.N., Volykova M.A., Shibanova I.A., Sizova I.N. et al. Interrelation between time-dependent changes in non-coronary atherosclerosis and C-reactive protein concentrations during a year after myocardial infarction. *Russian Heart Journal*. 2013;12(5):287–94. [Russian: Барбараш О.Л., Коломыцева И.С., Усольцева Е.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А., Сизова И.Н. и др. Взаимосвязь динамики некоронарного атеросклероза с концентрацией С-реактивного белка в течение года после инфаркта миокарда. *Сердце. Журнал для практикующих врачей*. 2013;12(5):287–94]
 20. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Osokina A.V., Berns S.A., Karetnikova V.N. et al. Prognostic value of various markers of inflammation at myocardial infarction with ST segment. *Kardiologiya*. 2011;51(3):24–30. [Russian: Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Осокина А.В., Бернс С.А., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011;51(3):24–30]
 21. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Detection of latent non-coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. Is there any reason? *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2012;1:12–6. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;1:12–6]
 22. Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, Golovin AA, Burkov NN et al. The factors of unfavorable prognosis of various surgical strategies in patients with combined coronary and brachiocephalic lesion in remote postoperative period. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;10(2):22–39. [Russian: Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Головин А.А., Бурков Н.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(2):22–39]. DOI: 10.17116/kardio201710222-39
 23. Garipey J, Salomon J, Denarié N, Laskri F, Mégnien JL, Levenson J et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998;18(4):584–90. PMID: 9555864
 24. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk Factors for Progression of Atherosclerosis Measured at Multiple Sites in the Arterial Tree: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2374–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000088643.07108.19
 25. Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic Disease of the Proximal Aorta and the Risk of Vascular Events in a Population-Based Cohort: The Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) Study. *Stroke*. 2009;40(7):2313–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548313
 26. Romano G, Corrado E, Muraatori I, Novo G, Andolina G, Cospite V et al. Carotid and peripheral atherosclerosis in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention and outcome associated with multifocal atherosclerosis. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*. 2006;25(4):389–94. PMID: 17164746

27. Spencer FA, Lessard D, Doubeni C, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting. *American Heart Journal*. 2007;153(1):140–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.09.009
28. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1296–310. PMID: 11558866
29. Zubareva M. Yu., Solovyeva E. Yu., Rozhkova T. A., Gornyakova N. B., Boytsov S. A., Susekov A. V. Results of the SIM-84 study: adherence to prolonged therapy with simvastatin. Reference book of the polyclinic doctor. 2010;2:20–4. [Russian: Зубарева М. Ю., Соловьева Е. Ю., Рожкова Т. А., Горнякова Н. Б., Бойцов С. А., Сусеков А. В. Результаты исследования СИМ-84: приверженность к длительной терапии симвастатином. Справочник поликлинического врача 2010;2:20–4]
30. Fofanova T. V., Ageev F. T. Adherence to treatment in medical practice and possible methods for its improvement. *Cardiological bulletin*. 2011;6(2):46–53. [Russian: Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т. Приверженность к лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения. Кардиологический вестник. 2011;6(2):46–53]
31. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oschepkova E. V., Shal'nova S. A., Yaroyava E. B., Konradi A. O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;54(10):4–12]
32. Chukaeva I. I. What is adherence to treatment and what can be done to improve it (on the example of arterial hypertension). *Medical case*. 2012;2:21–6. [Russian: Чукаева И. И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертонии). Лечебное дело. 2012;2:21–6]
33. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM. et al. Medication adherence: A call for action. *American Heart Journal*. 2011;162(3):412–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.007
34. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *Journal of Hypertension*. 2014;32(8):1708–16. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000222
35. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *American Heart Journal*. 2006;151(1):185–91. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.038

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)