

Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий — современные подходы к диагностике и лечению

Ф.Ю. КОПЫЛОВ¹, А.А. БЫКОВА¹, Д.Ю. ШЕКОЧИХИН¹, Х.Э. ЕЛ МАНАА¹, А.Н. ДЗЮНДЗЯ¹, Ю.В. ВАСИЛЕВСКИЙ^{2,3}, С.С. СИМАКОВ^{2,3}

¹ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФНБУН «Институт вычислительной математики» РАН, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (Государственный университет) МФТИ», Москва, Россия

Аннотация

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) являются одними из ведущих причин заболеваемости, инвалидности и смертности населения в Российской Федерации и мире. Ишемические инсульты составляют 70—80% от всех ОНМК, при этом 20—30% из них связано со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА). В статье изложены современные представления о проблеме бессимптомного атеросклероза БЦА, рассмотрены возможности для выделения групп риска среди пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий, каротидная эндартерэктомия.

Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: Current approaches to diagnosis and treatment

F.Yu. KOPYLOV¹, A.A. BYKOVA¹, D.Yu. SHCHEKOKHICHIN¹, Kh.E. EL MANAA¹, A.N. DZYUNDZYA¹, Yu.V. VASILEVSKY^{2,3}, S.S. SIMAKOV^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Institute of Computational Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia

Acute cerebrovascular accident (ACVA) and transient ischemic attack are among the leading causes of morbidity, disability, and mortality in the Russian Federation and the world. Ischemic strokes account for 70—80% of all ACVAs, with 20—30% of them being associated with stenotic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries (BCA). The paper describes modern views on the problem of asymptomatic BCA atherosclerosis and considers the possibilities of identifying risk groups among the patients with asymptomatic atherosclerosis of the BCA.

Keywords: ischemic stroke; transient ischemic attack; asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries; carotid endarterectomy.

АСБ — атеросклеротическая бляшка
БЦА — брахиоцефальные артерии
КТ — компьютерная томография
КЭА — каротидная эндартерэктомия
ЛСК — линейная скорость кровотока
МРТ — магнитно-резонансная томография

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОР — относительный риск
СА — сонные (каротидные) артерии
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦДГ — цветовая доплерография

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК; инсульт) — одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в мире. Частота развития инсультов колеблется в различных регионах мира от 1 до 4 случаев на 1000 населения в

год, значительно нарастая с увеличением возраста. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, из них ишемические инсульты (церебральные инфаркты) составляют 70—85%, кровоизлияние в мозг — 15—20%, субарахноидальное кровоизлияние — 3—5% [1].

Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) в 20—30% является причиной ишемического инсульта [2]. Атеросклероз обычно поражает каротидный синус ввиду уникальной формы последнего и сложного тока крови в нем. Существуют 2 основных механизма развития ишемии мозга у пациентов с атеросклерозом БЦА: тромбоэмболии и гемодинамическая гипоперфузия. Атеросклероз БЦА развивается постепенно и долго остается бессим-

Сведения об авторах:

Копылов Филипп Юрьевич — д.м.н., проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии

Шекочихин Дмитрий Юрьевич — к.м.н., асс. каф. профилактической и неотложной кардиологии

Ел Манаа Хуссем Эддин — асс. каф. профилактической и неотложной кардиологии

Дзюндзя Андрей Николаевич — сердечно-сосудистый хирург клиники аортальной и сердечно-сосудистой хирургии

Василевский Юрий Викторович — д.ф.-м.н., зам. дир. ИВМ РАН по науке, проф. ФГАОУ ВПО МФТИ

Симаков Сергей Сергеевич — к.ф.-м.н., доц. ФГАОУ ВПО МФТИ, с.н.с. ИВМ РАН

Контактная информация:

Быкова Александра Александровна — н.с. лаб. электрофизиологических методов исследования в кардиологии НИО кардиология; 119991 Москва, ул. Трубечкая, 8, стр. 2; тел.: +7(499)248-7389, +7(905)724-9266; e-mail: aabykova@yandex.ru

птомным. Часто инсульт служит первым и единственным проявлением атеросклероза БЦА.

Традиционно выделяют 2 типа стенозов БЦА: симптомные и бессимптомные. Атеросклероз БЦА у пациентов, перенесших преходящий или постоянный неврологический дефицит, связанный с пораженной артерией, относится к разряду симптомного. Риск развития инсульта у пациентов с бессимптомным и симптомным атеросклерозом сонных (каротидных) артерий (СА) различен и составляет 5 и 15% соответственно [3].

Распространенность бессимптомного атеросклероза БЦА. На основании анализа 40 исследований в 2009 г. проведен метаанализ [4] для выявления распространенности бессимптомного атеросклероза БЦА. Суммарно в анализ включены более 23 тыс. пациентов. Выявлено, что в общей когорте пациентов (средний возраст 61 год) частота развития бессимптомного атеросклероза БЦА более 50% составляет 4,2%. Среди пациентов моложе 70 лет частота выявления умеренного стеноза БЦА (более 50%) составила 4,8% у мужчин и 2,2% у женщин. Среди больных старшей возрастной группы (старше 70 лет) частота выявления умеренного стеноза БЦА (более 50%) возрастала до 12,5% у мужчин и до 6,9% у женщин. Регрессионный анализ показал достоверное влияние возраста и пола на частоту выявления умеренных стенозов БЦА. Частота выявления тяжелых стенозов БЦА (более 70%) составила 1,7%.

В России в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) изучена распространенность бессимптомного атеросклероза БЦА в случайной выборке неорганизованной популяции 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири [5]. В исследование включили 1600 пациентов. Распространенность стенозов БЦА составила 36,4% у мужчин и 24,4% у женщин, частота выявления умеренного стеноза БЦА (более 50%) — 0,9%.

Последующие исследования [6] показали, что возраст, пол, курение, сахарный диабет, наличие сосудистых заболеваний в анамнезе, повышенные систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень общего холестерина липопротеидов высокой плотности служат независимыми предикторами атеросклероза БЦА в общей популяции.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА. Показано, что пациенты с бессимптомным атеросклерозом БЦА подвержены большему, чем общая популяция, риску развития ССО [7]. Так, метаанализ [8], включивший 17 исследований и более 11 тыс. пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА (стенозы более 50%), показал, что 5-летняя смертность от всех причин в изученных исследованиях составила 23,6%. В 12 исследованиях получены данные не только о смертности от всех причин, но и отдельно от ССО в течение 2 лет наблюдения (4072 пациента). В среднем смертность от ССО у пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА составила 2,9% в год.

Диагностика бессимптомного атеросклероза БЦА. В настоящее время существует несколько методов для визуализации БЦА — ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография БЦА.

УЗИ БЦА — наиболее простой метод, используемый для скринингового обследования пациентов. Степень стеноза БЦА измеряется непрямым методом и основывается на локальном ускорении кровотока вследствие сужения просвета сосуда. В 2003 г. приняты рекомендации по оценке стеноза СА с использованием УЗИ [9, 10]. Рекомендовано осматривать внутреннюю сонную артерию, используя серую шкалу, цветовую доплерографию (ЦДГ) и спектральную доплерографию.

На основании полученных данных рекомендовано использовать следующую классификацию:

- норма — линейная скорость кровотока (ЛСК) менее 125 см/с, нет атеросклеротических бляшек (АСБ) или утолщения интимы;
- стеноз менее 50% — ЛСК менее 125 см/с, определяются АСБ или утолщения интимы;
- стеноз 50–69% — ЛСК 125–230 см/с, определяется АСБ;

- стеноз 70–99% — ЛСК более 230 см/с; определяется АСБ, сужающая просвет сосуда;

- субокклюзия (99% стеноз) — определяется значительно суженный просвет при использовании ЦДГ;

- окклюзия — просвет не определяется в серой шкале, кровотока не определяется при использовании спектральной и ЦДГ.

Показано, что чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стенозов БЦА (более 70%) составляет 99 и 86% соответственно.

К преимуществам УЗИ БЦА следует отнести относительную дешевизну исследования, неинвазивность и отсутствие потребности в контрастном препарате. Наиболее важным недостатком метода является то, что его чувствительность напрямую зависит от специалиста, проводившего исследование; кроме того, осмотру поддаются только внечерепные отделы БЦА.

КТ, МРТ и ангиография БЦА дают возможность прямой визуализации стенозов как вне-, так и внутричерепных отделов БЦА. Для определения степени стеноза в настоящее время используют метод, полученный по результатам исследования NASCET (The North American Symptomatic Carotid Stenosis Trial), — сравнивают диаметр просвета в наиболее узкой части стеноза с диаметром сосуда в постстенотической части.

КТ является самым быстрым способом визуализировать анатомию СА. С помощью КТ можно оценить степень стеноза БЦА, без дополнительного увеличения риска развития инсульта (характерно для ангиографии БЦА). КТ — оптимальный метод у пациентов с гемодинамически значимыми извитостями, диссекцией СА, псевдоаневризмами и тяжелыми стенозами (близкими к окклюзии), которые могут быть не видны при УЗИ и МРТ. Выявление тандемных внутричерепных стенозов в основании черепа может быть затруднено, так как просвет сосуда может быть скрыт окружающей костью. Методы удаления костной ткани из изображения обсуждаются в заключительном разделе.

Метаанализ, опубликованный в 2009 г. [11], показал практически одинаковую чувствительность КТ и ангиографии БЦА в определении степени стеноза БЦА. Чувствительность и специфичность КТ в определении стенозов БЦА (70–99%) составляет 77 и 94% соответственно. Недостатки КТ широко известны: риск развития нефропатии, индуцированной контрастным веществом, и лучевая нагрузка.

МРТ является идеальным тестом у пациентов с внутричерепными стенозами БЦА, при которых чувствительность КТ снижается. Чувствительность МРТ в определении окклюзии и субокклюзии СА сравнима с таковой при КТ. К тому же в упомянутом метаанализе [11] показано, что чувствительность и специфичность МРТ с контрастным усилением в определении окклюзий и тяжелых стенозов БЦА составляет 94 и 93% соответственно и выше таковых показателей для УЗИ. КТ и МРТ без контрастного усиления. Кроме того, с помощью аксиальных изображений в режиме T1 можно идентифицировать периваскулярные гематомы при диссекции СА. К ограничениям метода относятся его высокая стоимость и длительность исследования.

Ангиография СА остается «золотым стандартом» для оценки анатомии СА и мозговой гемодинамики. С помощью ангиографии можно оценить морфологию АСБ, выявить тандемные внутричерепные стенозы и определить коллатеральное кровообращение.

Главным недостатком ангиографии является небольшое повышение периперационного риска развития инсульта, в том числе летального. В проспективном анализе церебральных ангиографий (2899 процедур) показано, что риск развития неврологических осложнений составил 1,3% (из них 0,7% транзиторные; 0,2% обратимые и 0,5% не регрессировали) [12]. Риск развития неврологических осложнений возрастал у пациентов из старшей возрастной группы, при повышении уровня креатинина в крови, наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета или атеросклероза периферических артерий.

Лечение пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА. Медикаментозная терапия является ключевым звеном в профилактике прогрессирования атеросклероза БЦА и рестенозов после реваскуляризации. АСБ чаще всего развиваются в бифуркации общей СА вследствие воздействия на эндотелий атерогенных

факторов. Тяжесть этого повреждения зависит от различных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет.

Изменения в «оптимальной медикаментозной терапии» атеросклероза БЦА отчетливо видны в результатах исследования ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) [13]: 90% пациентов получали антиагреганты в течение всего времени исследования, 70% больных — гипотензивную терапию к концу исследования в 2003 г. Кроме того, наблюдалось прогрессивное увеличение доли пациентов, принимающих статины, с 17% в начале исследования до 70% к концу 2003 г. Вероятнее всего, эти изменения в медикаментозной терапии послужили причиной уменьшения относительного риска (ОР) развития инсульта на 33% в исследовании ACST (2004 г.) по сравнению с более ранним исследованием ACAS (1995 г.) [14], в котором пациенты в качестве медикаментозной терапии принимали только антиагреганты.

Каротидная эндартерэктомия (КЭА). Ежегодный риск развития инсульта при бессимптомном атеросклерозе БЦА менее 1% при стенозах менее 50% и повышается до 5% при стенозах более 80% [15]. Этот риск также зависит от прогрессирования стеноза и морфологии АСБ. Как уже отмечалось, скорость прогрессирования атеросклероза СА непредсказуема. В ряде клинических исследований показано, что хирургическое лечение бессимптомных стенозов БЦА приносит небольшую пользу по сравнению с медикаментозной терапией.

Первое исследование, посвященное этому вопросу, опубликовано в 1993 г. В исследование VASC (Veteran Affairs Cooperative Study) [16] включили 400 мужчин со стенозом СА более 50%. Пациентов рандомизировали на 2 группы: КЭА + аспирин или терапия аспирином. Цель исследования состояла в демонстрации возможности КЭА в комбинации с аспирином снизить риск развития неврологических осложнений (ТИА, ОНМК, преходящая слепота). Необходимо отметить, что только 57% пациентов, рандомизированных в группу аспирина, принимали целевую дозу препарата (650 мг/сут). Через 4 года наблюдения неврологические осложнения на стороне поражения произошли у 8% пациентов из группы интервенции против 20,6% в группе аспирина. В течение 4 лет наблюдения ОНМК на стороне поражения произошли у 4,7% в группе интервенции по сравнению с 9,4% в группе аспирина.

Положительные результаты исследования VASC подтверждены в многоцентровом исследовании ACAS [14]. В него включили 1662 пациента с бессимптомным атеросклерозом БЦА (стенозы более 60%), больных рандомизировали на группы медикаментозной терапии или КЭА. По результатам исследования, 5-летний риск развития ОНМК или смерти в группе медикаментозной терапии составил 11% по сравнению с 5,1% в хирургической группе. Комбинированный риск развития периперационного инсульта или смерти составил 1,5%. Это исследование продемонстрировало очевидное преимущество хирургического подхода к лечению пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА (стеноз более 60%). Однако абсолютное снижение смертности и частоты развития инсульта составило всего 5,9%. Это значит, что, если 20 пациентов направить на КЭА, удастся предотвратить только 1 инсульт или смерть в течение 5 лет.

Результаты ACAS впоследствии подтвердились данными исследования ACST [13], проводившегося в Европе. Более 3000 пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА (стеноз более 60%) рандомизировали на группы хирургии (КЭА) и медикаментозной терапии (аспирин). Оптимальная медикаментозная терапия изменилась в течение исследования: если вначале основной целью было назначение антиагрегантов, контроль артериального давления и отказ от курения, то впоследствии к терапии добавляли статины. После окончания периода наблюдения (в среднем 3,4 года) периперационный риск развития неврологических осложнений и смерти составил 3,1%, и 5-летний риск развития любых ОНМК и смерти составил 6,4 и 11,8% в группах хирургического лечения и медикаментозной терапии соответственно. Смертельные и инвалидирующие ОНМК происходили с частотой 3,5 и 6,1% в группах хирургического лечения и медикаментозной терапии соответственно.

Несмотря на положительные результаты, исследования ACAS и ACST показали, что ежегодное снижение абсолютного

риска развития ОНМК с помощью КЭА у пациентов с бессимптомными стенозами БЦА составляет лишь 1%. Таким образом, преимущество хирургического лечения перед медикаментозным сохраняется лишь в случае, если периперационные осложнения не превышают 2,3%.

При субанализах упомянутых исследований выявлены и другие полезные факты. Так, у мужчин результаты хирургического лечения лучше, чем у женщин. Не отмечено преимуществ хирургического лечения у пациентов с более тяжелыми стенозами по сравнению с больными с умеренными стенозами БЦА. Кроме того, не выявлено статистически значимого преимущества хирургического лечения перед медикаментозным у пациентов старше 75 лет.

Подобные исследования проводились и в Российской Федерации. В 2015 г. опубликованы результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования [17], в котором сравнивались 2 подхода к лечению пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА: КЭА в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией и консервативное лечение. В исследование включили 55 пациентов с 70—79% стенозом БЦА. После рандомизации 31 пациент попал в группу хирургического лечения в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией и 24 — в группу консервативного лечения. Все пациенты принимали антиагреганты, статины и гипотензивные препараты. Средний срок наблюдения составил 3,3 года (максимум 5 лет). Основными изучаемыми исходами в исследовании были нефатальный испилateralный инсульт или смерть от любых причин. За время наблюдения такие исходы развились у 6,5% пациентов из группы хирургического лечения и у 37,5% из группы медикаментозной терапии (ОР 5,06 при 95% доверительном интервале от 1,53 до 16,79; $p=0,008$).

В настоящее время продолжается несколько рандомизированных исследований, посвященных подходам к лечению пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА. В 2 исследованиях сравниваются две стратегии реваскуляризации (КЭА и стентирование СА) с оптимальной медикаментозной терапией (NCT02089217 и ISRCTN 78592017). И в одном исследовании сравнивается эффективность добавления ривароксабана к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА (NCT01776424) [18].

Выделение групп риска среди пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА. В связи с противоречивыми данными клинических исследований представляется важным выделить среди пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА группу высокого риска. Несколько методов предложены для идентификации пациентов с высоким риском развития ОНМК: выявление микроэмболов с помощью транскраниальной доплерографии; определение нестабильной АСБ в СА с помощью УЗИ; определение церебрального резерва кровотока; выявление кровоизлияний в АСБ с помощью МРТ; выявление бессимптомных инсультов при помощи КТ и МРТ; прогрессирование степени стеноза БЦА.

Выявление микроэмболов с помощью транскраниального доплерографического исследования. Прогностическая роль выявления микроэмболов для определения риска у пациентов с бессимптомным атеросклерозом показана в 2 независимых исследованиях и в дальнейшем подтверждена результатами метаанализа [19, 20]. Показано, что выявление 2 микроэмболов и более в течение 1 ч характерно для нестабильных бессимптомных АСБ или для АСБ с тромбированной поверхностью. В метаанализе [19] показано, что микроэмболы зафиксированы у 195 (17%) из 1144 пациентов. К концу периода наблюдения среди этих пациентов (группа высокого риска) ежегодная частота развития ОНМК составила 8% — 17 (57%) из 30 зарегистрированных ОНМК.

Полученные результаты свидетельствуют, что транскраниального доплерографического исследования в течение 1 ч может быть недостаточно или что часть АСБ разрывается без предварительного периода микроэмболии.

Выявление нестабильной АСБ в СА. В проспективном исследовании [21] пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА, получавших медикаментозную терапию, показано, что не у всех пациентов риск развития инсульта одинаковый. В исследование

включен 1121 пациент с атеросклерозом БЦА (стенозы 50–99%), все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию и наблюдались в течение 6–96 мес (в среднем 48 мес). Исследование показало, что тяжесть стеноза, контралатеральные ТИА в анамнезе и некоторые характеристики АСБ позволяют стратифицировать группы пациентов, различающиеся по ежегодному риску развития ОНМК от менее 1 до более 10%. Кроме того, показано, что наличие внутрисосудистой черной зоны более 8 мм² в АСБ (отражает наличие тромба или тонкую/отсутствующую фиброзную покрышку) позволил выделить группу из 245 (21%) пациентов, среди которых ежегодный риск развития ОНМК составляет 4,1%, и включает 42 (86%) всех ОНМК, произошедших за период наблюдения.

Определение церебрального резерва кровотока. Несколько исследований показали, что снижение церебрального резерва кровотока ассоциировано с развитием инсульта у пациентов с бессимптомным атеросклерозом БЦА [22–25].

Увеличение степени стеноза в СА и незамкнутый виллизиев круг или контралатеральная окклюзия приводят к снижению церебрального перфузионного давления. В результате активируется система авторегуляции микроциркуляторного русла: артериолы максимально расширяются, что приводит к поддержанию церебрального кровотока на стабильном уровне. Однако в ситуации, когда резерв авторегуляции исчерпан (артериолы максимально расширены), дальнейшее снижение церебрального перфузионного давления (например, при эпизоде гипотонии) может привести к ТИА или ОНМК.

Резерв церебрального кровотока у пациентов с бессимптомным тяжелым атеросклерозом СА или окклюзией определялся в 4 исследованиях с помощью транскраниальной доплерографии, максимальная вазодилатация достигалась с помощью ацетазоламида или при дыхании 5% CO₂. Период наблюдения составил в среднем 24 мес. Снижение резерва церебрального кровотока выявлено у 183 (75%) пациентов из 244, включенных в исследование. Средний годовой риск развития ОНМК у пациентов со сниженным резервом церебрального кровотока составил 5,7% — 21 (75%) из 28 ОНМК также зарегистрировано в этой группе.

Метаанализ, посвященный ассоциации между снижением резерва церебрального кровотока и ОНМК, позволил выявить 4-кратное увеличение риска развития ОНМК у пациентов бессимптомным атеросклерозом БЦА и сниженным резервом кровотока [26].

Выявление кровоизлияний в АСБ с помощью МРТ. Кровоизлияния в АСБ — одни из маркеров нестабильности АСБ. В гистологическом исследовании 264 каротидных АСБ показано, что кровоизлияние в АСБ и большое липидное ядро ассоциированы с наличием симптомов заболевания [27].

В исследовании [28], включавшем 75 мужчин с бессимптомным атеросклерозом БЦА (стенозы 50–70%), с помощью МРТ выявлено 36 (36,7%) АСБ с кровоизлияниями. В течение 25 мес наблюдения у этих пациентов произошло 2 ОНМК и 4 ТИА, у остальных пациентов аналогичные исходы не зарегистрированы.

Выявление бессимптомных инсультов. Ранние исследования демонстрировали, что наличие бессимптомных инсультов при КТ или МРТ ассоциировано с риском развития ОНМК в общей популяции. В одном из недавних исследований [21] проверялась гипотеза о том, что бессимптомные инсульты позволяют прогнозировать риск развития ОНМК. Эмболические инсульты выявлены у 61 (9,6%) из 633 пациентов с бессимптомными стенозами СА (60–99%). У этих пациентов ежегодный риск развития инсульта составил 3,5%. На основании этих находок можно сделать вывод, что пациенты с бессимптомными инсультами и атеросклерозом БЦА должны быть подвергнуты хирургическому лечению.

Прогрессирование стеноза БЦА. Несколько исследований, оценивавших естественное течение заболевания у пациентов, которые получают медикаментозную терапию, показали, что прогрессирование степени стеноза повышает риск развития ОНМК. Большинство авторов полагают, что прогрессирование стеноза

до 80% и более увеличивает риск развития цереброваскулярных осложнений.

В одном из недавних исследований [29] проанализировано 900 СА (794 пациента) с 50–69% стенозами. Прогрессирование АСБ произошло в 262 (29,1%) артериях в течение среднего срока наблюдения 3,6 года. У пациентов с прогрессирующим атеросклерозом БЦА ежегодный риск развития ОНМК составил 2,1% по сравнению с 1,4% у больных без прогрессирования атеросклероза.

В другом исследовании [30], включавшем 523 пациента с 50–69% стенозами БЦА, прогрессирование АСБ произошло у 129 (24,7%) больных в течение среднего срока наблюдения 3,5 года. У пациентов с прогрессирующим атеросклерозом ежегодный риск развития ОНМК составил 7,7%, в то время как без прогрессии атеросклероза БЦА — 0,4%.

В исследовании ACSRS [21], включавшем 1121 пациента с 50–99% стенозами БЦА, регрессия АСБ произошла в 43 (3,8%), отсутствие изменений — в 856 (76,4%) и прогрессия — в 222 (19,8%) артериях в течение среднего периода наблюдения 4 года. В группе прогрессирования атеросклероза СА ежегодный риск развития инсульта составил 2%. В отсутствие изменений и регрессии АСБ ежегодный риск развития инсульта составил 1,12 и 0% соответственно. При этом у пациентов со стенозами 80–99% при включении в исследование ежегодный риск развития инсульта составил 1,7% в отсутствие изменений и 3,1% при прогрессии АСБ.

Перспективная роль математического моделирования в диагностике бессимптомного атеросклероза БЦА. Современные математические модели кровотока позволяют проводить анализ церебральной гемодинамики в норме и при различных патологиях, в том числе при многососудистом стеногическом поражении, болезни Альцгеймера, некоторых патологий глаз, временной глобальной амнезии и др. [31]. С помощью локальных моделей трехмерных течений детально рассматривается кровоток на участках СА и их ветвей, в том числе проводится детальный анализ течения в районе бифуркаций [32] и аневризмах [33]. Одномерные сетевые модели позволяют анализировать церебральный кровоток комплексно во всей церебральной сосудистой сети [34, 35]. Современные одномерные сетевые модели позволяют также проводить численный анализ кровотока в виллизиевом круге, оценивать механические факторы, определяющие вероятные условия, которые способствуют развитию аневризм [36].

Математические модели кровотока могут быть использованы для диагностики и прогнозирования бессимптомного атеросклероза БЦА. Для этого необходимы персонализированные модели, опирающиеся на трехмерную реконструкцию основных БЦА пациента и упругие свойства этой части сосудистого русла. Автоматизированные технологии трехмерной реконструкции сосудистого русла [37] используют данные от стандартных инструментов базовых протоколов общеклинических мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографов, а также от 3D TOF протоколов ангиографии клинических МР-томографов. Для «удаления» костной ткани, скрывающей сосуды, используется алгоритм мультимасштабного удаления костей [38], который использует два набора данных сканирования: до введения контрастного вещества в сосуды и после.

Таким образом, современный уровень математических моделей и технологий позволяет анализировать кровоток в БЦА у пациентов с бессимптомным атеросклерозом и делать виртуальную оценку церебрального резерва кровотока.

Приведенные данные показывают необходимость постоянного наблюдения за пациентами с бессимптомным атеросклерозом БЦА и целесообразность хирургического лечения при прогрессировании АСБ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 14-31-00024).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Неотложная кардиология*. Под ред. Сыркина А.Л. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2015.
2. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000; 31(5):1062-1068. PubMed PMID: 10797166.
3. Gokaldas R, Singh M, Lal S, Benenstein RJ, Sahni R. Carotid stenosis: from diagnosis to management, where do we stand? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):480. doi:10.1007/s11883-014-0480-7
4. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, de Borst GJ, Buskens E, Bots ML. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014; 45(8):2366-2371. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005145
5. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В., Карпов Р.С., Чазова И.Е. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):37-42.
6. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В., Балахонова Т.В., Карпов Р.С., Чазова И.Е. Декриптивная модель распространенности каротидного атеросклероза среди взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2015;30(2):131-136.
7. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риск сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86.
8. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP, Geroulakos G, Nicolaides AN. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(5):573-582. doi:10.1016/j.ejvs.2015.06.115
9. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Kantanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-346. PubMed PMID: 14500855.
10. *Ультразвуковое исследование сердца и сосудов*. Под ред. Атькова О.Ю. М.: Эксмо, 2015.
11. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E; NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9521):1503-1512. PubMed PMID: 16679163.
12. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montaner W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003;227(2):522-528. PubMed PMID: 12637677.
13. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502. PubMed PMID: 15135594.
14. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-1428. PubMed PMID: 7723155.
15. Rijbroek A, Wisselink W, Vriens EM, Barkhof F, Lammertsma AA, Rauwerda JA. Asymptomatic carotid artery stenosis: past, present and future. How to improve patient selection? *Eur Neurol*. 2006;56:139-154. PubMed PMID: 17035702.
16. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:221-227. PubMed PMID: 8418401.
17. Kolos I, Boytsov S, Tvorogova T, Deev A, Troitskiy A, Balakhonova T, Shariya M, Skrypnik D, Akezheva LR, Dupik NV, Ershova AI, Fedotenkov IS, Fyodorova VI, Khabazov RI, Loukianov MM, Nikonova M, Shevchenko NA, Stepanyants EY, Strazden EY, Tripoten MI et al. Modern medical treatment with or without carotid endarterectomy for severe asymptomatic carotid atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;62(4):914-922. doi:10.1016/j.jvs.2015.05.005
18. Hart RG, Ng KH. Stroke prevention in asymptomatic carotid artery disease: revascularization of carotid stenosis is not the solution. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(5):363-369. PubMed PMID: 25883075.
19. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36:2373-2378. PubMed PMID: 16224084.
20. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:663-671. doi:10.1016/S1474-4422(10)70120-4
21. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2014;59:956-967. doi:10.1016/j.jvs.2013.10.073
22. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke*. 1996;27:2188-2190. PubMed PMID: 8969778
23. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283:2122-2127. PubMed PMID: 10791504
24. Yamamoto KK, Miyata T, Momose T, Nagayoshi M, Akagi D, Hosaka A, Miyahara T, Ishii S, Kimura H, Deguchi J, Shigematsu K, Shigematsu H, Nagawa H. Reduced vascular reserve measured by stressed single photon emission computed tomography carries a high risk for stroke in patients with carotid stenosis. *Int Angiol*. 2006;25:385-388. PubMed PMID: 17164745
25. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(pt 3):457-467. PubMed PMID: 11222446.
26. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, Mazumdar M, Segal AZ, Kamel H, Leifer D, Sanelli PC. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid

- stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43:2884-2891.
doi:10.1161/STROKEAHA.112.663716
27. van Lammeren GW, den Hartog AG, Pasterkamp G, Vink A, de Vries JP, Moll FL, de Borst GJ.. Asymptomatic carotid artery stenosis: identification of subgroups with different underlying plaque characteristics. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:632-636.
doi:10.1016/j.ejvs.2012.03.011
 28. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, Muggisano R. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology*. 2009;252:502-508.
doi:10.1148/radiol.2522080792
 29. Conrad MF, Boulom V, Mukhopadhyay S, Garg A, Patel VI, Cambria RP. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg*. 2013;58:128-135.
doi:10.1016/j.jvs.2013.04.002
 30. Balestrini S, Lupidi F, Balucani C, Altamura C, Vernieri F, Provinciali L, Silvestrini M. One-year progression of moderate asymptomatic carotid stenosis predicts the risk of vascular events. *Stroke*. 2013;44:792-794.
doi:10.1161/STROKEAHA.112.671461
 31. Toro EF. Brain venous haemodynamics, neurological diseases and mathematical modelling. A review. *Applied Mathematics and Computation*. 2016;272:542-579.
doi:10.1016/j.amc.2015.06.066
 32. Antonova N, Dong X, Tosheva P, Kaliviotis E, Velcheva I. Numerical analysis of 3D blood flow and common carotid artery hemodynamics in the carotid artery bifurcation with stenosis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2014;57(2):159-173.
doi:10.3233/CH-141827
 33. Khe AK, Chupakhin AP, Cherevko AA, Eliava Sh Sh, Pilipenko YuV. Viscous dissipation energy as a risk factor in multiple cerebral aneurysms. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2015;30(5): 277-287.
doi:10.1515/rnam-2015-0025
 34. Muller LO, Pares C, Toro E. Well-balanced high-order numerical schemes for one-dimensional blood flow in vessels with varying mechanical properties. *Journal of Computational Physics*. 2013; 242:53-85.
doi:10.1016/j.jcp.2013.01.050
 35. Alastruey J. Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: Coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*. 2008;56(8):1061-1067.
doi:10.1002/flid.1606
 36. Ашметков И.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П. *Математическое моделирование гемодинамики в артериальной части мозгового кровообращения*. М.: МАКС Пресс; 2003.
 37. Danilov A, Ivanov Yu, Pryamonosov R, Vassilevski Yu. Methods of graph network reconstruction in personalized medicine. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. Article first published online: 11 NOV 2015.
doi:10.1002/cnm.2754
 38. van Andel H, Venema H, Streekstra G, van Straten M, Majoie Ch, den Heeten G, Grimbergen C. Removal of bone in {CT} angiography by multiscale matched mask bone elimination. *Medical physics*. 2007;34(10):3711-3723. PubMed PMID: 17985616.

Поступила 03.04.2016