

СПЕКТРОСКОПИЯ В БЛИЖНЕ-ИНФРАКРАСНОЙ ОБЛАСТИ В ВЫЯВЛЕНИИ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Стефен Т. Сум, Шон П.Мадден, Майкл Дж. Хендрикс, Стивен Дж. Чартье,
Джеймс Е.Мюллер

Примечание:

*With kind permission from Springer Science+Business Media: Current Cardiovascular Imaging, Near-infrared spectroscopy for the detection of lipid core coronary plaques, 2009, 2, 307-315, Stephen T. Sum, PhD, Sean P. Madden, PhD, Michael J. Hendricks, BS, Steven J. Chartier, BA, James E. Muller, MD, Copyright © 2009 by Current Medicine Group LLC.
<http://www.springerlink.com/content/26w1830150j76813/>*

Известно, что нестабильные атеросклеротические бляшки (НАБ), которые не могут быть выявлены обычными методами исследования, являются основной причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме того, накоплены данные, свидетельствующие о том, что наличие НАБ может повысить риск развития осложнений после стентирования коронарных артерий. В настоящее время для клинического применения доступна катетерная система спектроскопии в ближне-инфракрасной области, которая позволяет выявлять НАБ во время инвазивной коронарографии. Этот метод основан на способности спектроскопии определять химический состав исследуемой субстанции. Катетерная система спектроскопии была протестирована в патологоанатомических исследованиях и клинических испытаниях. К настоящему моменту она использована более чем у 300 пациентов и позволила получить дополнительную информацию, полезную в оценке состояния больных с ИБС. Проводятся многочисленные исследования для оценки клинического значения спектроскопии в отношении: 1) повышения безопасности стентирования, 2) профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с выявленной ИБС, 3) первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: спектроскопия, атеросклеротическое поражение артерий, коронарные бляшки.

Введение

В последнее время в диагностике и лечении ИБС достигнут большой прогресс. Однако это заболевание по-прежнему остается главной причиной смертности в развитых странах. Только в США ежегодно регистрируется 1,2 миллиона случаев острого коронарного синдрома (ОКС). Каждые 1,2 секунды от этого заболевания умирает один человек. Кроме того, за прошлый год около 100 тысяч осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы развились у пациентов, которым были выполнены эндоваскулярные вмеша-

тельства на коронарных артериях [1]. Механизм, по которому развиваются такие осложнения, изучен относительно хорошо [2, 3]. Патологоанатомические исследования показали, что наиболее частая причина развития ОКС – тромбоз коронарной артерии [4]. В свою очередь, самое частое место развития тромбоза – участок разрыва фиброзной покрышки богатого липидами некротического ядра атеросклеротической бляшки. К сожалению, переход от понимания патофизиологии процесса к разработке эффективных мер по

профилактике ОКС представляет существенные трудности, прежде всего из-за того, что обычные диагностические методы не позволяют выявить *in vivo* нестабильную атеросклеротическую бляшку (НАБ).

Основной и наиболее доступный на сегодня метод выявления поражений коронарного русла и оценки тяжести ИБС – коронарография [5, 6]. Ангиограммы позволяют получить информацию о токе крови по коронарному руслу и выявить участки стенозов и неровности контуров артерий, свидетельствующие о наличии атеросклеротического процесса.

Однако ангиография не позволяет визуализировать саму стенку сосуда и, таким образом, не даёт возможности судить о структуре атеросклеротической бляшки. Эксцентрическое ремоделирование стенки сосуда, которое приводит к сохранению просвета артерии, несмотря на наличие значительной атеросклеротической бляшки, также ограничивает диагностическую ценность ангиографии.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) – превосходный метод для определения объема атеросклеротической бляшки, расчета площади проходимого просвета артерии и диаметра сосуда. ВСУЗИ позволяет дополнить данные ангиографического исследования новой информацией. Кроме того, ВСУЗИ способно выявлять кальцификацию коронарных артерий по увеличению акустического импеданса и образующимся в результате этого затенениям.

Однако возможности ВСУЗИ в серой шкале в выявлении липидного ядра НАБ ограничены. Это связано с маскировкой липидного ядра такими элементами, как тромбы, фиброзная покрышка бляшки или кальцинаты [7, 8]. В значительной степени улучшил визуализацию бляшки такой метод, как анализ частоты ультразвукового сигнала. Дополнение ВСУЗИ функцией «Виртуальная гистология» (VH), системой анализа обратного излучения (backscatter), эластография, пальпография – все эти технологии позволяют получить информацию о структуре атеросклеротической бляшки за счет комплексного анализа информации, полученной при ВСУЗИ [9].

Недавно для получения дополнительной информации об атеросклеротических бляшках в коронарных артериях были разработаны новые виды оптических устройств. Первое такое устройство, система для ангиоскопии, было изобретено 20 лет назад. Этот метод использует видимый свет для выявления блес-

тящих желтых бляшек, которые считаются насыщенными липидами и связанными с высоким риском развития ОКС [10,11]. К существенным недостаткам ангиоскопии относятся необходимость удаления крови из области обзора и неспособность этого метода оценить внутреннюю структуру бляшки [12].

При оптической когерентной томографии (ОКТ) для исследования стенки сосуда и микроархетиктоники атеросклеротических бляшек используется свет в ближне-инфракрасной области с длиной волны, непосредственно примыкающей к видимой части спектра – 800–2500 нм [13]. Высокое пространственное разрешение ОКТ (около 10 микрометров) позволяет измерить толщину покрышки над липидным ядром атеросклеротической бляшки. Помимо этого, посредством ОКТ можно получить информацию о кальцификации, липидном составе бляшки, наличии в ней макрофагов [14, 15]. Однако при использовании известных технологий ОКТ, как и в случае с ВСУЗИ, о наличии липидного ядра в бляшке судят по отсутствию сигнала, поэтому за липидное ядро можно принять кальцинаты. Кроме того, ОКТ, также как и ангиоскопия, требует удаления крови из области обзора. Новая методика ОКТ, получившая название «оптическое-частотного доменного отображения» позволяет получить изображение всего сосуда в течение одного введения физиологического раствора [16].

Спектроскопия в ближне-инфракрасной области (Near Infra-Red или NIR-спектроскопия) использует проникающие световые волны той же длины, что и ОКТ. Однако при NIR-спектроскопии для изучения химического состава исследуемой ткани анализируется интенсивность отражённого светового излучения с различной длиной волны (спектроскопия). Этот метод, который получил широкое распространение для анализа химической структуры, позволяет получить характерную спектроскопическую картину для липидов, таких как холестерин или его эфиры. Более того, эти вещества могут быть выявлены в ткани при исследовании через кровь. Катетерные системы для NIR-спектроскопии недавно были одобрены для выявления НАБ в коронарных артериях. В данном обзоре изложены основные принципы метода NIR-спектроскопии, подведены итоги различных исследований по применению этого метода для выявления НАБ, описаны возможные способы клинического применения NIR-спектроскопии.

Принципы спектроскопии в ближне-инфракрасной области

Спектроскопия основана на измерении взаимодействия электромагнитного излучения с материей. При NIR-спектроскопии область интереса освещается светом в ближне-инфракрасной области, который рассеивается или поглощается тканью, а детектор измеряет интенсивность светового излучения, вернувшегося к источнику. Свойства рассеивания и поглощения световых волн различной длины варьируют в зависимости от вида ткани, таким образом, у каждой ткани есть характерная спектроскопическая картина, которая может быть использована для её идентификации (рис. 1).

Согласно квантовой теории, химическая связь может поглощать световое излучение только определённой длины волны. Длина волны светового излучения при NIR-спектроскопии составляет приблизительно 800–2500 нм (рис. 2), она поглощается преимущественно

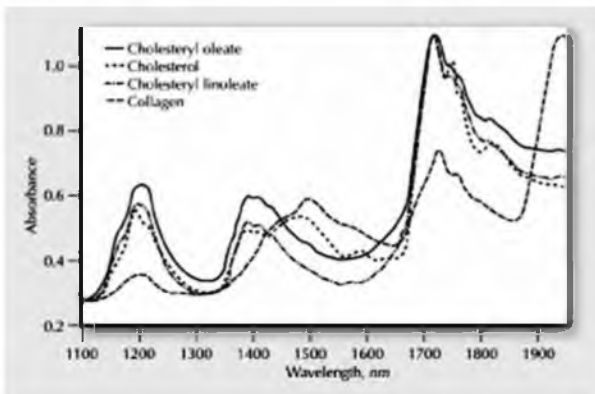


Рис. 1. Спектр излучения в ближне-инфракрасной области различных чистых веществ. Для каждого вещества характерен уникальный спектр излучения в ближне-инфракрасной области в зависимости от его химической структуры.

связями С-Н, О-Н и N-H. Название метода «спектроскопия в ближне-инфракрасной области» отражает характеристику длин волн используемого электромагнитного излучения по отношению к видимой области (средняя и дальняя инфракрасные области относятся к излучению с большей длиной волны).

В структурах смешанного состава, таких как НАБ, спектр отражённого излучения представляет собой комбинацию спектров различных компонентов этой структуры. Такая комбинация спектров может рассматриваться как взвешенная сумма спектров различных компонентов, при этом вклад отдельных компонентов зависит от их доли в общей структуре.

В ближне-инфракрасной области происходят отклонения от теории квантовой вибрационной спектроскопии, так как электромагнитные волны в этом диапазоне вызывают так называемые «запрещенные» переходы между энергетическими уровнями электронов в атомах.

Ближне-инфракрасный спектр не такой широкий и не так лишен характерных черт, как средний инфракрасный. При этом ближне-инфракрасный диапазон предпочтительнее среднего инфракрасного для получения изображений *in vivo*, так как он в значительно меньшей степени поглощается водой и органическими веществами и проникает в ткани на достаточную глубину.

Широкий спектр излучения, полученный при NIR-спектроскопии, обычно трудно интерпретировать визуально, в связи с чем для извлечения полезной информации требуются различные методы анализа. Получение такой информации достигается применением математических моделей, которые строятся на основе калибровочных спектров, полученных при исследовании образцов с физическими и химическими свойствами, близкими к свойствам будущих моделей для изучения. Референсные значения для веществ, определяемых

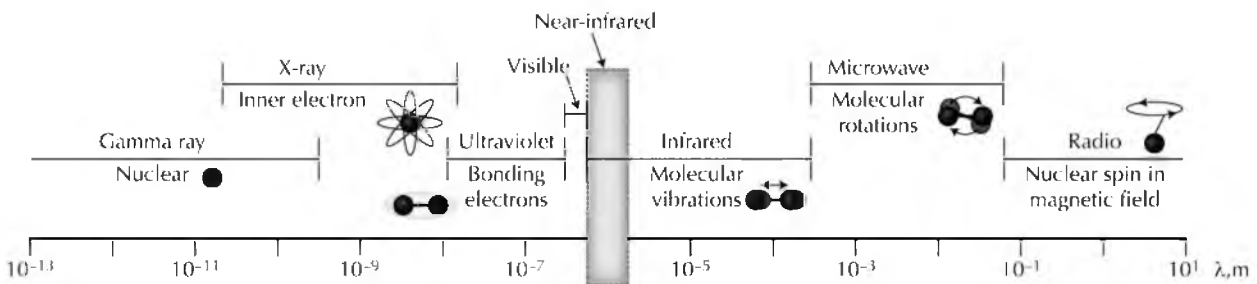


Рис. 2. Электромагнитный спектр. Ближне-инфракрасная область примыкает к области видимого света, длина волны составляет приблизительно 800–2500 нанометров.

при таком анализе, были получены в контрольных исследованиях, для биологических тканей контрольным методом было гистологическое исследование. Полученные таким образом математические модели позволяют делать заключение о химическом составе объектов, исследованных с помощью NIR-спектроскопии. Методология, использованная в данном случае, взята из хемометрики, науки, изучающей возможности математических и статистических методов в анализе химических явлений [17].

Спектроскопия в ближне-инфракрасной области позволяет выполнить прямые, быстрые и точные измерения с минимальной подготовкой исследуемых объектов или вообще без нее. Эти свойства позволяют применять метод NIR-спектроскопии во многих областях науки, таких как сельское хозяйство, пищевая и нефтяная промышленность, астрономия, фармакология и медицина [18, 19]. Например, в сельском хозяйстве NIR-спектроскопия используется для анализа зерна – количественного и качественного определения таких компонентов, как белок, крахмал, целлюлоза, вода, масло. В фармацевтической промышленности исследуется содержание в лекарствах активных компонентов, загрязнений, воды, а также измеряется размер частиц в порошкообразных субстанциях. Медицинское применение спектроскопии в ближне-инфракрасной области – измерение уровня гемоглобина и оксигемоглобина для определения уровня насыщения тканей кислородом [20].

Метод NIR-спектроскопии хорошо подходит для изучения коронарных сосудов, так как может определить химический состав ткани, в частности наличие в атеросклеротической бляшке липидного ядра, на глубине около миллиметра. Более того, поскольку излучение в ближне-инфракрасной области не поглощается кровью, нет необходимости в прямом контакте с тканью, а также удаления оптически непрозрачной крови из исследуемой области путем промывания физиологическим раствором или окклюзией артерии баллоном. Свет, генерируемый лазером, направляется в сосуд по оптоволоконному кабелю, что позволяет решить проблему доступа в коронарное русло и неудобств, связанных с движением. Все эти особенности обеспечили техническую основу для создания катетерной системы для исследования коронарных артерий, основанную на принципе спектроскопии в ближне-инфракрасной области.

Выявление атеросклеротических изменений посредством спектроскопии в ближне-инфракрасной области

Доклинические исследования

Первоначальные исследования для оценки возможностей метода спектроскопии в выявлении атеросклеротических изменений были выполнены с использованием больших оптоволоконных зондов [21]. В исследованиях Lodder et al. [22], а также Cassis и Lodder [23] было показано, что метод способен выявить отложения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в стенках аорты у кроликов с гиперхолестеринемией. В другом исследовании было показано, что данные о содержании холестерина в стенках аорты, измеренные посредством спектроскопии, сильно коррелируют с данными жидкостной хроматографии при высоком давлении [24]. Те же исследователи использовали спектроскопию для изучения содержания общего холестерина и коллагена, а также соотношения этих компонентов в образцах стенки аорты человека [25].

Moreno et al. [26] также изучали течение атеросклеротического процесса в аорте, разработав алгоритм выявления липидных пятен и воспалительных инфильтратов. Позднее эти же авторы изучали состояние стенки аорты у кроликов с атеросклерозом, вызванным диетой [27]. Они продемонстрировали, что спектроскопия позволяет выявить атеросклеротические бляшки *in vivo*, при этом нет необходимости удалять из исследуемого сосуда кровь. Липидное ядро атеросклеротических бляшек в препаратах аорты человека с помощью спектроскопии было впервые выявлено Lilledahl et al. [28] и целью этой работы было изучить возможности спектроскопии в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек.

Позднее были продемонстрированы диагностические возможности спектроскопии в выявлении атеросклероза в сонных и коронарных артериях. Dempsey et al. разработали метод оценки содержания липопротеинов в образцах ткани, полученных после каротидной эндатерэктомии, с помощью спектроскопии. В качестве контроля использовался гелевый электрофорез [29]. В сходной работе Wang et al. [30] обнаружили, что результаты прямого измерения отношения «липиды-белки» в образцах стенки сонных артерий коррелируют с результатами спектроскопии. Авторы предположили, что этот показатель может быть использован для выявления атеросклеротических бляшек с поверхностно расположенным

липидным ядром. Moreno et al. [31] изучали спектр излучения, полученный при спектроскопии образцов коронарных артерий, и разработали алгоритм выявления липидных накоплений.

Хотя описанные исследования продемонстрировали способность спектроскопии выявлять атеросклеротические бляшки в стенке сосуда, все они имели существенные ограничения, такие как отсутствие крови, фиксированное расстояние от датчика до стенки сосуда, использование фиксированных или замороженных тканей. Marshik et al. [32] показали, что система для спектроскопии позволяет с высокой точностью выявлять насыщенные липидами атеросклеротические бляшки в свежих образцах стенки аорты человека при наличии в них крови. При этом глубина исследования составила 3 мм. В дальнейшем

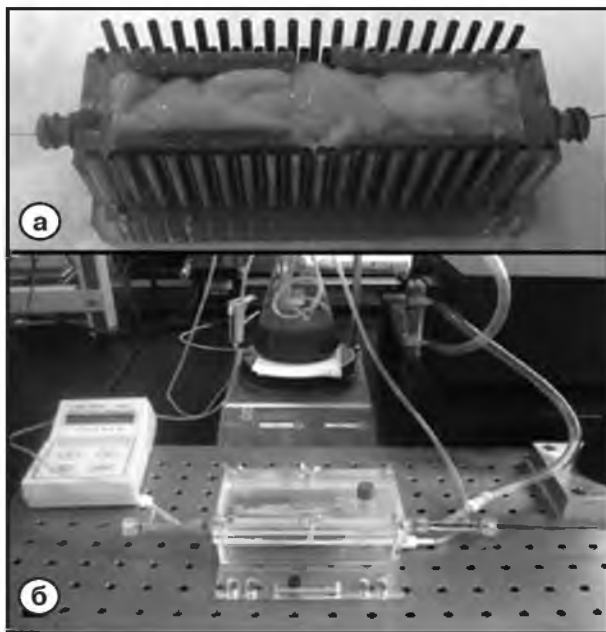


Рис. 3. Аппарат для исследования коронарных артерий человека *ex vivo* методом спектроскопии в ближне-инфракрасной области. а – сегмент коронарной артерии, фиксированный на эпикардальной ткани. Такая фиксация способствует точному приготовлению 2-х мм срезов коронарных артерий для сравнения результатов спектроскопии и гистологического исследования. б – работа экспериментального аппарата: фиксированная коронарная артерия и инструментарий для контроля давления крови, температуры, пульсирующего тока крови.

результаты, полученные с помощью системы для спектроскопии, сравнивались с данными гистологического исследования, которое подтвердило высокую точность метода спектроскопии в выявлении бляшек с тонкой крышкой и изъязвленных бляшек [33].

Затем фокус научных работ сместился на разработку катетерных систем для спектроскопии, пригодных для исследования коронарного русла *in vivo*, которые могли бы быстро выполнять множество измерений в сосудах, заполненных кровью [34, 35]. В ранних исследованиях образцы человеческих коронарных артерий подшивались к бьющемуся сердцу свиньи, чтобы таким образом симулировать движение [36, 37]. Было показано, что и в таких условиях прототип современных систем для спектроскопии диаметром 3,2 F был способен правильно определить положение специальной метки, нанесённой на поверхность сосуда, несмотря на интенсивный кровоток и движения сердца.

Калибровка и оценка чувствительности метода спектроскопии посредством аутопсии

Позднее катетерная система для спектроскопии была улучшена добавлением устройства для автоматической протяжки и ротации, которое позволило сканировать сосуд по окружности на всем его протяжении. Такая улучшенная система была опробована на модели *ex vivo* с препаратами коронарных артерий человека для разработки алгоритма выявления НАБ [38]. Данные спектроскопии и гистологического исследования, полученные *ex vivo* на препаратах человеческих сердец, были использованы для построения калибровочной модели, которая бы позволила распознавать картину спектра отраженного излучения, характерную для НАБ.

Препарат коронарных артерий, полученный при аутопсии, был закреплен на тканевом субстрате и соединен с системой циркуляции крови, которая поддерживала в артериях физиологические показатели давления, температуры и кровотока (рис. 3). С использованием катетерной системы для спектроскопии в ближне-инфракрасной области, соединенной с устройством автоматической протяжки и ротации, был получен спектр излучения артерий. За протяжку длиной 12,5 мм было сделано около 1000 измерений, при этом каждое измерение охватывало от 1 до 2 мм² поверхности просвета артерии и около 1 мм толщины ее стенки. После выполнения измерений были

подготовлены гистологические препараты – поперечные срезы артерий длиной по 2 мм. Полученные данные спектроскопии и соответствующие им результаты гистологического исследования были использованы для разработки алгоритма выявления НАБ и оценки его достоверности. Всего в процессе калибровки было исследовано 33 сердца и 86 сегментов коронарных артерий, еще 51 сердце и 126 артериальных сегментов были обследованы для оценки достоверности разработанного алгоритма. Сбор данных для разработки алгоритма и оценки его достоверности проводился двойным слепым методом, оценка достоверности проводилась проспективно.

Для более точной разработки алгоритма было введено определение термина «нестабильная атеросклеротическая бляшка». Под ним понимались фиброатеромы, содержащие некротическое ядро толщиной не менее 0,2 мм с крышкой, толщиной не более 450 микрон и распространяющиеся не менее чем на 60° окружности сосуда. Дополнительными предварительно заданными конечными точками исследования служили точность измерения индекса величины липидного ядра, совпадение результатов спектроскопии и гистологии в оценке артериального сегмента, воспроизводимость метода. С помощью разработанного алгоритма для каждого изображения, полученного при спектроскопии, рассчитывалась вероятность наличия НАБ. Итоговые значения отображались в виде цветной карты распределения вероятностей, т.н. хемограмм (рис. 4а). Дополнительно измерялась вероятность того, что НАБ обнаружена при всех измерениях, выполненных на блоке протяжки в 2 мм (около 160 отдельных измерений). Такая вероятность также отображалась в виде цветной карты, которая получила название «блоковая хемограмма» (рис. 4б). На рисунке 5 изображен результат вычисления значений индекса величины липидного ядра, который является суммарной мерой количества НАБ на исследованном участке сосуда.

Для каждого участка сосуда длиной в 2 мм строились блоковые хемограммы, которые затем сопоставлялись с результатами гистологического исследования (наличие или отсутствие участков, подпадающих под определение НАБ). Затем проводился анализ точности измерений. Проспективная оценка достоверности алгоритма для выявления НАБ при спектроскопии была выполнена примерно на 2 тысячах двухмиллиметровых артериальных

сегментов, полученных из 51 сердца. В результате была построена кривая функциональной характеристики приёмника (ФХП), площадь под которой составила от 0,80 (для среднего диаметра просвета сосуда) до 3,0 мм. Для метода выявления фиброатером любых размеров в артериальных сегментах с использованием индекса величины липидного ядра площадь под кривой составила 0,86 [38••].

Клинические исследования достоверности метода спектроскопии

В первое исследование катетерной системы для спектроскопии в ближней инфракрасной области на живых пациентах были включены 6 больных, которым выполнялось эндоваскулярное вмешательство по поводу стабильной стенокардии. Исследование было выполнено в 2002 году в клинике города Берлингтон, штат Массачусетс, использовался ранний прототип устройства. В процессе исследования были достигнуты две цели – доказана безопасность устройства, а также продемонстрировано, что существуют различия между спектром, полученным при эндоваскулярном вмешательстве и при исследовании анатомического препарата. Однако были отмечены выраженные артефакты, связанные с движением из-за длительного времени получения сигнала (2,5 секунды). Позднее в исследовании на 10 пациентах (2006 г.) использовалась улучшенная модель системы NIR-спектроскопии, оснащенная устройством для автоматической протяжки и ротации, а также более быстрым сканирующим лазером (время получения сигнала – 5 миллисекунд). Исследование показало безопасность системы, а также ее способность различать спектр, полученный при исследовании сосуда *in vivo* и на анатомическом препарате. Артефактов движения при использовании новой системы зафиксировано не было.

Последующее важное исследование было направлено на оценку сходства сигналов, получаемых при изучении коронарных артерий *in vivo* и анатомических препаратов [39••]. Несмотря на то, что исследования на анатомических препаратах, в которых разрабатывался алгоритм выявления НАБ, проходили в условиях, максимально приближенных к нормальным физиологическим условиям *in vivo* (уровень артериального давления, пульсирующий кровоток, температура) [38••], экспериментальный аппарат был не в состоянии полностью имитировать среду человечес-

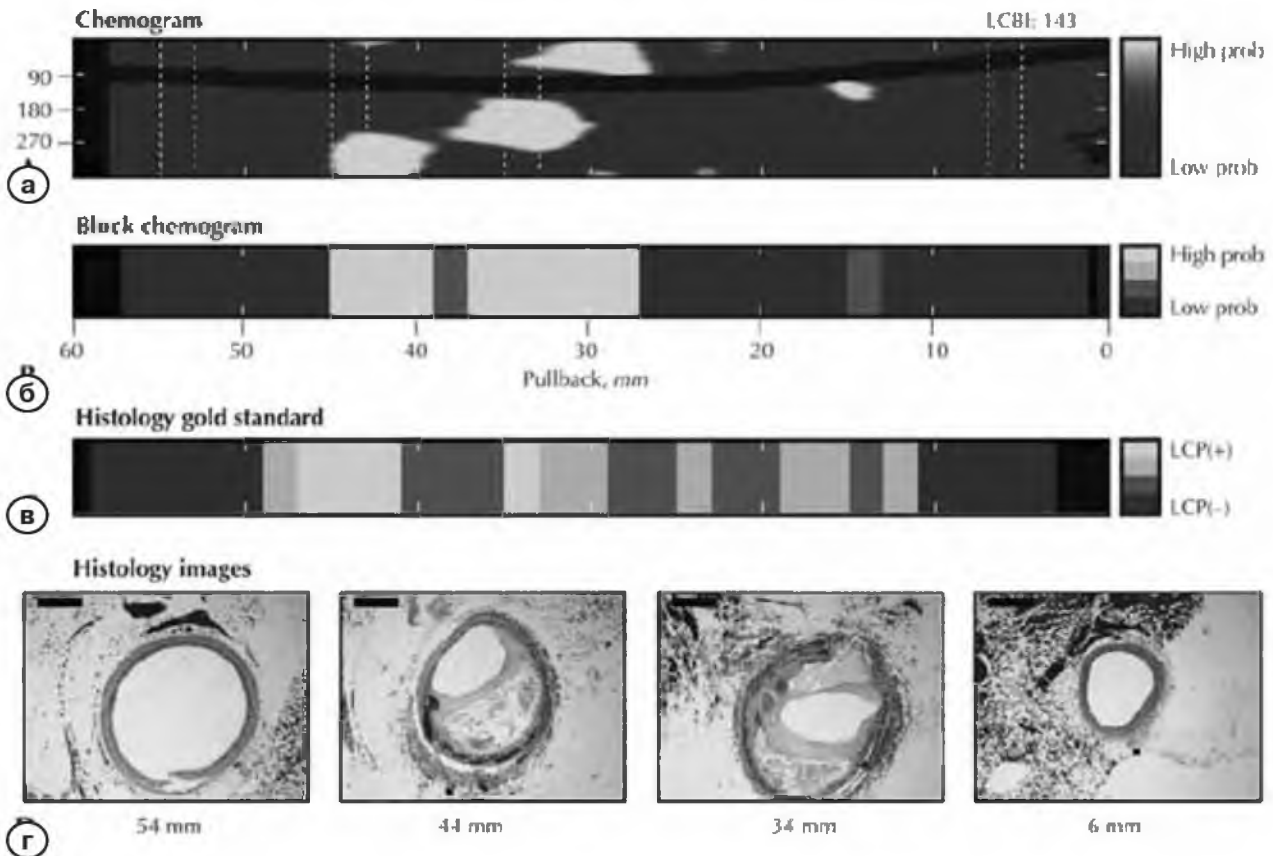


Рис. 4. Результаты спектроскопии и гистологического исследования сегмента коронарной артерии. а – хемограмма, свидетельствующая о наличии НАБ по данным спектроскопии (по оси x – дистанция протяжки в мм, по оси y – угол поворота в градусах). Цвет хемограммы варьирует от красного (низкая вероятность нахождения на данном участке НАБ) до жёлтого (высокая вероятность). б – блоковая хемограмма, отражающая общую вероятность наличия НАБ на участке в 2 мм. Различные цвета соответствуют 4 степеням вероятности наличия НАБ. в – классификация участков хемограммы по гистологической картине (жёлтый = НАБ; светлый оранжевый = фиброатерома с толстой покрышкой; тёмный оранжевый = ксантома интимы или патологическое утолщение интимы; красный = другие виды атеросклеротической бляшки). г – поперечные срезы коронарных артерий, соответствующие участкам хемограммы, отмеченным пунктирными линиями. Интерпретация: цвет хемограммы на участке артерии от 27 до 45 мм свидетельствует о наличии крупной НАБ, по данным блоковой хемограммы наибольшая вероятность наличия НАБ – на участках от 27 до 37 мм и от 39 до 45 мм. Данные гистологического исследования подтверждают наличие на данных участках атеросклеротических бляшек. LCBI – индекс величины липидного ядра.

кого организма (движения катетера, сердца, дыхательные движения) [40]. Исследование SPECTACL (The Spectroscopic Assessment of Coronary Lipid) было организовано для того, чтобы выяснить, различаются ли данные спектроскопии, полученные во время коронарографии, и данные спектроскопии коронарных артерий анатомических образцов. В первой группе не было возможности выполнить биопсию, а во второй – была (рис. 6). Сходство спектров оценивалось посредством многомерного анализа. Частота совпадений,

первичная конечная точка исследования, составила 0,83 (95% доверительный интервал составил 0,7 – 0,93) [39••].

Клиническое применение спектроскопии в ближне-инфракрасной области

Первоначально достоверность результатов метода спектроскопии была доказана в исследованиях на анатомических препаратах, а в дальнейшем была продемонстрирована идентичность спектров, полученных *in vivo* и *ex vivo*. В связи с этим, в апреле 2008 г. Управление по

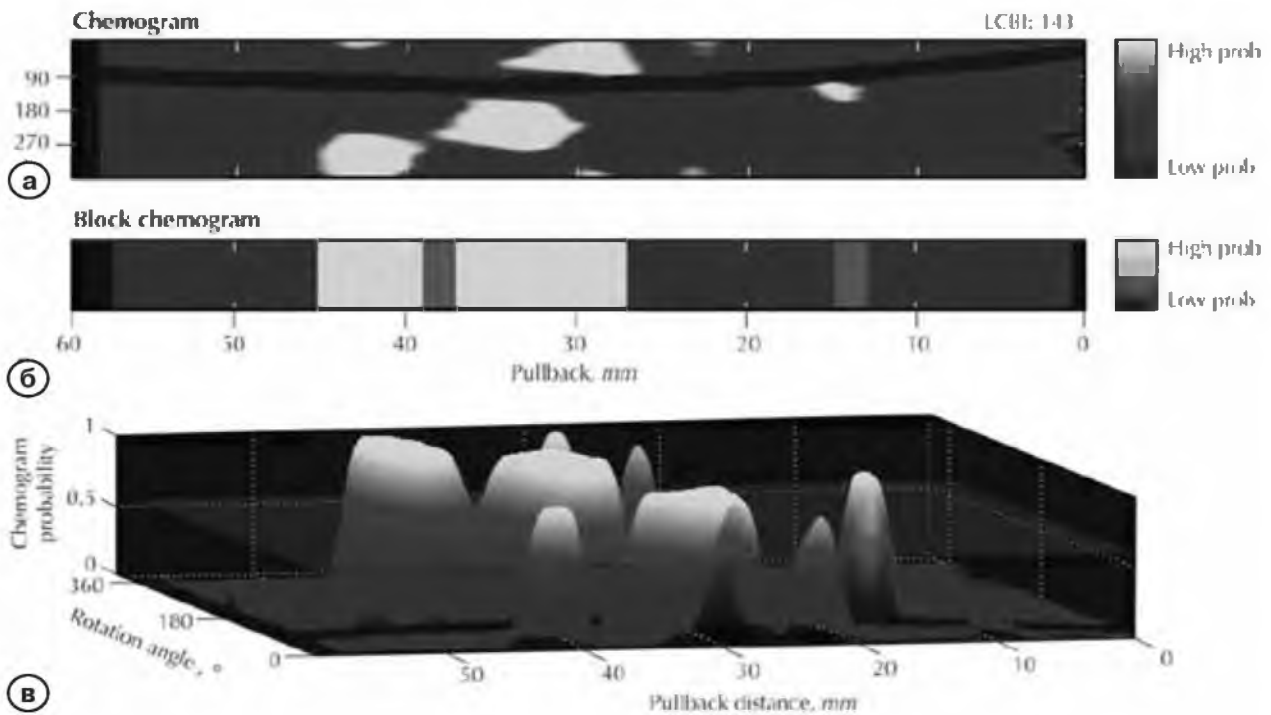


Рис. 5. а, б – Иллюстрация расчёта индекса величины липидного ядра. Значение индекса (вверху справа) отражает содержание липидов в исследованной артерии по шкале от 0 до 1000. Индекс рассчитывается как отношение количества желтых пикселей на хемограмме к их общему количеству, помноженное на 1000. Желтые пиксели – это те участки хемограммы, на которых вероятность наличия НАБ превышает определённый порог, как показано на рисунке в.

контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (Food and Drug Administration) одобрило катетерное устройство для спектроскопии для клинического применения [41, 42]. Показаниями к применению прибора стали: подозрение на наличие НАБ и оценка липидной составляющей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. К апрелю 2011 г. устройство было использовано в 11 лечебных учреждениях у 300 пациентов. Дизайн, способ применения и профиль безопасности катетера для спектроскопии сходны с таковыми для катетера ВСУЗИ, однако метод спектроскопии позволяет получить новую и совершенно особую дополнительную информацию.

Ранний опыт использования устройств для спектроскопии выявил 3 области их клинического применения, каждая из которых требует дальнейших исследований:

- 1) повышение безопасности процедуры стентирования;
- 2) профилактика вторичных сердечно-сосудистых событий в коронарном бассейне у пациентов, перенесших эндоваскулярное

вмешательство (такие осложнения развиваются у 10% больных в течение первого года после первичного вмешательства [3]); 3) компонент скрининга для профилактики первичного сердечно-сосудистого события.

Первые две области использования системы для спектроскопии сейчас изучаются в крупных исследованиях. Возможности спектроскопии в первичной профилактике станут ясны после получения результатов эффективности двух первых потенциальных путей использования этого метода, а также развития более эффективных скрининговых процедур, таких как генетическое тестирование и мультиспиральная КТ [43].

К настоящему моменту устройства для спектроскопии использовались клиницистами для принятия решений о длине участка коронарной артерии, который необходимо стентировать [44]. Такое решение в первую очередь зависит от длины стеноза по данным ангиографии.

Кроме того, важно определить положение

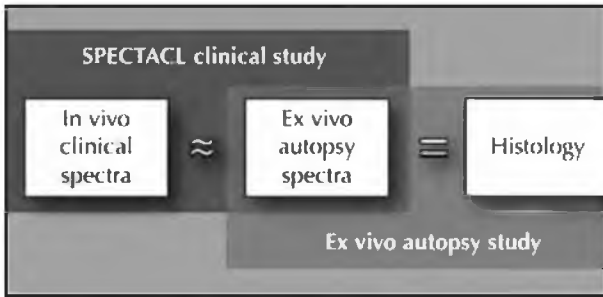


Рис. 6. Подход к оценке достоверности результатов спектроскопии. Достоверность результатов применения разработанного алгоритма выявления НАБ оценивалась проспективно, в качестве контроля использовалась спектроскопия *ex vivo* и гистологическое исследование, как «золотой стандарт». По данным исследования SPECTACL (Spectroscopic Assessment of Coronary Lipid), результаты спектроскопии, выполненной *in vivo*, практически не отличаются от результатов этого исследования, проведенного при аутопсии на анатомических препаратах. Таким образом, разработанный алгоритм для выявления НАБ может быть использован для исследования коронарных артерий у живых пациентов. (По данным Waxman [40]; публикуется с разрешения автора).

краев стента. Обычно считается, что стенты должны быть установлены на всем протяжении от проксимального неизменённого участка артерии до такого же дистального участка. Однако изображения, полученные при ВСУЗИ, неоднократно демонстрировали, что на участке артерии с нормальным референсным диаметром может находиться атеросклеротическая бляшка, приводящая к эксцентрическому ремоделированию сосуда [45]. Кроме того, при патологоанатомических исследованиях неоднократно были выявлены случаи, при которых дистальный край стента совпадал с НАБ, что приводило к тромбозу стента (Рис. 7) [46]. Спектроскопия дает интервенционному кардиологу возможность предупреждения подобных ситуаций, выбирая для установки более длинный стент. В других случаях, при концентрических стенозах, может быть использован более короткий стент, если по данным спектроскопии его дистальный край не совпадёт с нестабильной атеросклеротической бляшкой [44]. Для оценки клинического значения такого подхода необходимы длительные исследования.

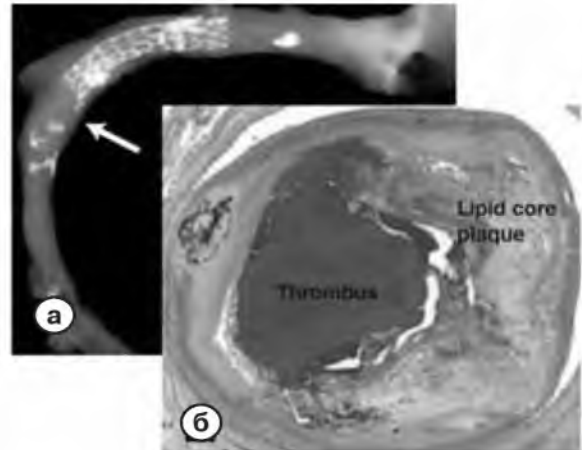


Рис. 7. Дистальный край стента, пришедшийся на НАБ.
 а – Посмертное рентгенологическое исследование. В коронарной артерии установлен стент.
 б – Гистологическое исследование участка коронарной артерии с дистальным краем стента. Как видно из данного среза, поздний тромбоз стента развился в участке соприкосновения дистального края стента и НАБ. Это подтверждает гипотезу о том, что при позиционировании стента его края не должны приходиться на НАБ. (По данным Farb et al. [46]; публикуется с разрешения автора).

Одним из факторов в пользу выбора голометаллического стента или стента с лекарственным покрытием было выявление липидного ядра в атеросклеротической бляшке. Jopner et al. [47] сообщили о том, что пенетрация некротического ядра атеросклеротической бляшки нитями стента с лекарственным покрытием приводила к позднему тромбозу стента.

Ангиоскопические исследования, проведенные Oyabu et al. [48] выявили, что имплантация стента с лекарственным покрытием в область атеросклеротической бляшки с высоким содержанием липидов приводит к большему риску тромбоза, чем имплантация в область фиброзной бляшки.

В области атеросклеротических бляшек с высоким содержанием липидов эндотелиальный слой вокруг стентов с лекарственным покрытием формируется в меньшей степени, чем вокруг голометаллических стентов (рис. 8) [49, 50]. Для изучения значимости выявления НАБ в выборе типа стента требуются длительные исследования.

В нескольких случаях было выявлено, что

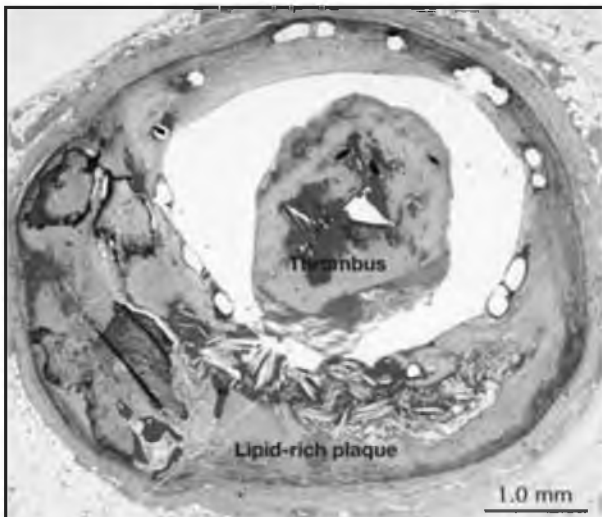


Рис. 8. Тромбоз стента с лекарственным покрытием, приведший к смерти пациента. Тромбоз развился в области прилегания стента к липидному ядру бляшки, где пролиферация неоинтимы на нитях стента была замедлена. (По данным Finn et al. [49]; публикуется с разрешения авторов).

дилатация атеросклеротических бляшек с липидным ядром приводит к развитию феномена «no reflow». По-видимому, это связано с развитием дистальной эмболизации фрагментами бляшки. Такие данные согласуются с результатами исследований с использованием ВСУЗИ, в которых было показано, что дилатация бляшек с крупным некротизированным ядром увеличивает риск повышения тропонинов [51]. Если высокий риск эмболизации для атеросклеротических бляшек с липидным ядром по сравнению с фиброзными бляшками (по данным спектроскопии) будет подтвержден в дальнейших исследованиях, то безопасность стентирования при выполнении вмешательства на НАБ можно будет повысить применением устройств защиты от дистальной эмболии.

Кроме описанных возможностей клинического применения есть и другие области, в которых информация о наличии или отсутствии НАБ может быть полезна. В случае, если исследования по изучению клинических исходов продемонстрируют, что НАБ, не приводящие к развитию гемодинамически значимых стенозов, ухудшают прогноз, знание о степени и протяженности НАБ в коронарном русле может облегчить принятие решения о том, нуждается ли пациент с многососудистым поражением в стентировании или АКШ?

Пациенты с многососудистым поражением и без НАБ в других участках коронарного русла могут быть подходящими кандидатами для стентирования, в то время как для больных с множественными НАБ в проходимых участках артерий больше подойдет АКШ, поскольку при этом способе хирургического лечения можно выполнить шунтирование как стенозирующих, так и нестенозирующих поражений.

Спектроскопия также может быть полезна при выборе тактики лечения поражений, приводящих к стенозам средней степени и гемодинамически незначимых стенозов. В настоящее время выполнять стентирование при таких поражениях не рекомендуется. Однако в некоторых исследованиях было показано, что стенозы средней степени, вызванные НАБ, более опасны, чем такие же поражения, вызванные фиброзными бляшками. Риск консервативного ведения таких поражений может быть выше, чем риск их стентирования. Для изучения этой проблемы необходимо рандомизированное исследование. Для изучения клинических исходов у пациентов с нестенозирующими НАБ были организованы долговременные исследования COLOR (около 1000 пациентов [52]) и AtheroRemo (600 пациентов).

Другим клиническим применением результатов спектроскопии было назначение пациентам с НАБ более агрессивной гиполипидемической терапии (снижение ЛПНП до более низких цифр, назначение ниацина и /или фибратов для повышения уровня ЛПВП [53]). Наличие эксцентрических НАБ также может быть показанием к назначению более интенсивной антитромботической терапии. Оба этих подхода нуждаются в проверке рандомизированными исследованиями.

Кроме того, спектроскопия может быть полезна в разработке новых препаратов для лечения атеросклероза, как ранний индикатор способности этих препаратов стабилизировать атеросклеротические бляшки. Возможность оценки липидной части бляшки при спектроскопии может быть более полезна в этом отношении, чем ВСУЗИ, которое больше подходит для оценки размера бляшки, чем её состава.

Комбинация исследований размера бляшки и её состава может стать наиболее чувствительным способом оценки изменений в ответ на терапию. Измерение динамики размера атеросклеротической бляшки по данным ВСУЗИ можно сочетать с оценкой липидного ядра бляшки по данным спектроскопии. Такой

метод станет универсальным способом оценки многих потенциальных положительных эффектов новых средств лечения атеросклероза.

Заключение

Спектроскопия в ближне-инфракрасной области открывает новые возможности для выявления атеросклеротических бляшек с липидным

ядром, которые приводят к развитию осложненной стентирования и считаются основной причиной развития острого коронарного синдрома. Система для спектроскопии в настоящее время применяется во многих лечебных учреждениях, для изучения её преимуществ проводятся несколько научных исследований.

Конфликт интересов

Все авторы являются сотрудниками InfraReD-хлс. ■

Список литературы

- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics–2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119:480–486.
- Clarke M.C., Figg N., Maguire J.J. et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med* 2006; 12:1075–1080.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115–126.
- Kagan A., Livsic A.M., Sternby N., Vihert A.M. Coronary-artery thrombosis and the acute attack of coronary heart-disease. *Lancet* 1968; 2:1199–1200.
- Goldstein J.A. CT angiography: imaging anatomy to deduce coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73:503–505.
- Giroud D., Li J.M., Urban P., et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69:729–732.
- Gonzalo N., Garsna-Garsna H.M., Ligthart J. et al. Coronary plaque composition as assessed by greyscale intravascular ultrasound and radiofrequency spectral data analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24:811–818.
- Schaar J.A., Mastik F., Regar E., et al. Current diagnostic modalities for vulnerable plaque detection. *Curr Pharm Des* 2007; 13:995–1001.
- Kips J.G., Segers P., Van Bortel L.M. Identifying the vulnerable plaque: a review of invasive and non-invasive imaging modalities. *Artery Res* 2008; 2:21–34.
- Uchida Y., Nakamura F., Tomaru T., et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am. Heart J.* 1995; 130:195–203.
- Ohtani T., Ueda Y., Mizote I., et al. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome detection of vulnerable patients by angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2194–2200.
- Ishibashi F., Aziz K., Abela G., Waxman S. Update on coronary angiography: review of a 20-year experience and potential application for detection of vulnerable plaque. *J. Interv Cardiol*. 2006; 19:17–25.
- Patel N.A., Stamper D.L., Brezinski M.E. Review of the ability of optical coherence tomography to characterize plaque, including a comparison with intravascular ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28:1–9.
- Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L., et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106:1640–1645.
- Tearney G.J., Yabushita H., Houser S.L., et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107:113–119.
- Yun S.H., Tearney G.J., Vakoc B.J. et al. Comprehensive volumetric optical microscopy in vivo. *Nat Med* 2007; 12:1429–1433.
- Lavine B., Workman J. Chemometrics. *Anal Chem* 2008, 80:4519–4531.
- Williams P., Norris K. Near-Infrared Technology in the Agriculture and Food Industries, edn 2. St. Paul, MN: American

19. Association of Cereal Chemists Inc.; 2001; Ciurczak EW, Drennen JK: Pharmaceutical and Medical Applications of Near-Infrared Spectroscopy. *New York: Marcel Dekker*, 2002;
20. Mendelson Y: Pulse oximetry: theory and applications for noninvasive monitoring. *Clin Chem* 1992; 38:1601–1607.
21. Moreno P.R., Muller J.E.: Identification of high-risk atherosclerotic plaques: a survey of spectroscopic methods. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:638–647.
22. Lodder R.A., Cassis L., Ciurczak E.W.: Arterial analysis with a novel near-IR fiber-optic probe. *Spectroscopy* 1990; 5:12–17.
23. Cassis L.A., Lodder R.A.: Near-IR imaging of atheromas in living arterial tissue. *Anal. Chem.* 1993; 65:1247–1256.
24. Jaross W., Neumeister V., Lattke P., Schuh D. Determination of cholesterol in atherosclerotic plaques using near infrared diffuse reflection spectroscopy. *Atherosclerosis*. 1999; 147:327–337.
25. Neumeister V., Scheibe M., Lattke P., Jaross W. Determination of the cholesterol–collagen ratio of arterial atherosclerotic plaques using near infrared spectroscopy as a possible measure of plaque stability. *Atherosclerosis*. 2002; 165:251–257.
26. Moreno P.R., Lodder R.A., Purushothaman KR, et al. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation*, 2002; 105:923–927.
27. Moreno P.R., Ryan S.E., Hopkins D. Identification of lipid-rich aortic atherosclerotic plaques in living rabbits with a near infrared spectroscopy catheter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(Suppl A):3A.
28. Lilledahl M.B., Haugen O.A., Barkost M., Svasand L.O.: Reflection spectroscopy of atherosclerotic plaque. *J. Biomed. Opt.* 2006; 11:021005.
29. Dempsey R.J., Davis D.G., Buice R.G., Lodder R.A.: Biological and medical applications of near-infrared spectrometry. *Appl. Spectrosc.* 1996; 50:18A–34A.
30. Wang J., Geng Y., Guo B., et al. Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39:1305–1313.
31. Moreno P.R., Ryan S.E., Hopkins D., et al. Identification of lipid-rich plaques in human coronary artery autopsy specimens by near-infrared spectroscopy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37 (Suppl A):356A.
32. Marshik B., Tan H., Tang J., et al. Discrimination of lipid-rich plaques in human aorta specimens with NIR spectroscopy through whole blood. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (Suppl 6A):129H.
33. Marshik B., Tan H., Tang J., et al. Detection of thin-capped fibroatheromas in human aorta tissue with near infrared spectroscopy through blood. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(Suppl 1):42.
34. Waxman S., Ishibashi F., Caplan J.D. Rationale and use of near-infrared spectroscopy for detection of lipid-rich and vulnerable plaques. *J. Nucl. Cardiol.* 2007; 14:719–728.
35. Caplan J.D., Waxman S., Nesto R.W., Muller J.E. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(Suppl C): C92–C96.
36. Waxman S., Tang J., Marshik B.J., et al. In vivo detection of a coronary artificial target with a near infrared spectroscopy catheter. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94(Suppl 6A):141E.
37. Waxman S., Khabbaz K., Connolly R., et al. Intravascular imaging of atherosclerotic human coronaries in a porcine model: a feasibility study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2008; 24:37–44.
38. ••C.M. Gardner, H. Tan, E.L. Hull, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging* 2008; 1:638–648.
This is a human autopsy study in which an LCP detection algorithm was developed and validated for a catheter-based NIRS system.
39. ••Waxman S., Dixon S.R., L'Allier P., et al. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results and exploratory analysis of the Spectroscopic Assessment of Coronary Lipid (SPECTACL) Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging* 2009; 2:858–868.
This pivotal clinical study shows that spectra recorded in patients were equivalent to spectra collected in autopsy specimens, and thus, demonstrates applicability of the LCP detection algorithm to living patients.
40. Waxman S: Near-infrared spectroscopy for plaque characterization. *J. Interv. Cardiol.* 2008; 21:452–458.
41. US Food and Drug Administration: Press announcements. Available at <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2008/new01827.html>. Accessed April 2009.

42. Maini B. Clinical coronary chemograms and lipid core containing coronary plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:689–690.
43. Muller J.E., Tawakol A., Kathiresan S., Narula J. New opportunities for identification and reduction of coronary risk treatment of vulnerable patients, arteries, and plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (Suppl C): 2–6.
44. Dixon S. Detecting vulnerable plaque. *CathLab. Digest* 2009; 17:10.
45. Nissen S.E. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89:24–B–31B.
46. Farb A., Burke A.P., Kolodgie F.D., Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108:1701–1706.
47. Joner M., Finn A.V., Farb A., et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48:193–202.
48. Oyabu J., Ueda Y., Ogasawara N., et al. Angiographic evaluation of neointima coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am. Heart. J.* 2006, 152:1168–1174.
49. Finn A.V., Nakazawa G., Ladich E., et al. Does underlying plaque morphology play a role in vessel healing after drug-eluting stent implantation? *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging* 2008; 1:1485–1488.
50. Nakazawa G., Finn A.V., Joner M., et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008; 118:1138–1145.
51. Kawaguchi R. Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:1641–1646.
52. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Cholesterol in Coronary Arteries (COLOR). Available at <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831116>. Accessed April 2009.
53. Sacks F.M., Rudel L.L., Conner A., et al. Selective delipidation of plasma HDL enhances reverse cholesterol transport. *J. Lipid. Res.* 2009; 50:894–907.

Примечание: Недавно опубликованные работы, представляющие особый интерес, выделены как: •• Особенно важные.

NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY FOR THE DETECTION OF LIPID CORE CORONARY PLAQUES

Stephen T., Sum, PhD, Sean P., Madden, PhD

Lipid core coronary plaques (LCPs), which cannot be reliably detected by conventional diagnostic measures, are widely considered to be the cause of most acute coronary syndromes. Accumulating evidence also indicates that LCPs may increase the risk of stenting complications. A catheter-based near-infrared spectroscopy (NIRS) system is now available for the detection of LCPs in the arteries of patients undergoing coronary angiography. The system, which uses the well-documented ability of NIRS to determine the chemical composition of unknown substances, has been validated in an autopsy study and a clinical trial. The system has now been used in more than 300 patients and has provided novel information for use in assessment of coronary disease. Multiple studies are in progress to assess the full clinical benefit of NIRS for the goals of 1) improving the safety of stenting, 2) preventing a second coronary event in patients with known coronary disease, and 3) use as a possible component in a strategy for the primary prevention of coronary events.

Keywords: near-infrared spectroscopy; coronary plaques; lipid core.

Адрес для корреспонденции:
Stephen T. Sum, PhD
E-mail: ssum@infraredx.com